

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía

**ESTUDIO EVOLUTIVO DE UN NUEVO MODELO  
EXPERIMENTAL  
DE  
HIPERTENSION PORTAL PREHEPATICA**



ARCHIVO

Gonzalo Monverde García  
Madrid, 1998

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Como Directores de la Tesis Doctoral "Estudio evolutivo de un nuevo modelo experimental de Hipertensión portal prehepática", que realiza D. Gonzalo Monterde García, una vez finalizada, consideramos es apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Madrid, 15 de Diciembre de 1997

Vº Bº  
EL TUTOR (2)  
Codirectora de la Tesis

Fdo.: Prof. Mª Angeles Aller  
(Fecha y firma)

DNI 2519481

El Director de la Tesis

Fdo.: Prof. J. Arias Pérez  
(Fecha y firma)

DNI 10539801

## INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "ESTUDIO EVOLUTIVO DE UN NUEVO MODELO EXPERIMENTAL DE HIPERTENSIÓN PORTAL PREHEPÁTICA", realizada por D. Gonzalo Monterde García, ha sido considerada por el Consejo del - - Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión  
Consejo Departamento  
16 de diciembre de 1997

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. J. L. Balibrea  
(Fecha y firma) 15-1-98

*A mi esposa Mayte*  
*A mis padres, Arturo y Esther*  
*A mis hijos, María, Pilar y Gonzalo*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Prof. Dr. Jaime Arias Pérez, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Director de esta Tesis Doctoral, modelo de maestro y de investigador, quien desde la dirección de un magnífico grupo de trabajo ha hecho posible el desarrollo de una idea, finalmente plasmada en el presente trabajo.

A la Dra. M<sup>a</sup> Angeles Aller, Profesora Titular de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, codirectora de esta Tesis Doctoral, por su trabajo incansable y su empuje, materializados en indicaciones siempre útiles y correcciones indispensables que han supuesto un apoyo inestimable. Sin su coordinación este trabajo no hubiera llegado a buen fin.

Al Dr. Guillermo Rodríguez Fabian cuya ayuda resultó fundamental, especialmente durante el inicio de la fase experimental y en la búsqueda bibliográfica.

A la Dra. Marisol Alonso, integrada también en este estupendo grupo de trabajo y cuya labor fue indispensable en la obtención del material gráfico presentado en esta Tesis Doctoral.

A Itziar Aldamendi, quien con simpatía y amabilidad me enseñó y ayudó en todo lo relativo al laboratorio.

A la Dra. Elena Vara Ameigerias, Profesora Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, por la inestimable colaboración que supuso la realización de buena parte de las determinaciones analíticas presentadas en este trabajo. Hago extensible mi agradecimiento a las personas de su equipo que tan eficazmente colaboraron a este fin: la



Dra. Cruz García y la Dra. Natividad Villa. Juntas forman un magnífico equipo de trabajo cuya capacidad profesional solo puede compararse con su amabilidad.

Al Dr. José Antonio Canto, quien desinteresadamente hizo posible el estudio anatomopatológico de los tejidos obtenidos durante la fase experimental.

Al Dr. Javier Pérez, amigo y compañero, quien me abrió el mundo de la informática, sin el cual no hubiera podido realizar esta Tesis.

Al Dr. Javier Sarmiento, cuya ayuda resultó fundamental para el análisis estadístico de los resultados.

Al Dr. Javier Arias-Díaz, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, gracias a quien pude realizar la presentación gráfica de los resultados.

Al Dr. Michel Larroque, a través de cuya amistad entré en contacto con el grupo de trabajo que dirige el Profesor Arias.

Finalmente quisiera expresar mi agradecimiento a tantos y tantos que de una forma u otra han colaborado en la realización de este proyecto común que es una Tesis Doctoral, como el personal del Animalario de la Universidad Complutense de Madrid, dirigidos por la Dra. Pilar Bringas, el equipo de Bibliotecarios del Hospital Clínico Universitario y del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid, etc., etc.

Este trabajo se ha realizado mediante una subvención de la Universidad Complutense de Madrid (ref. nº PR 156/97-7106).

*La cirugía es la primera y principal de las ramas del arte de curar, la menos susceptible de engaño, pura en sí misma, perpetua en su aplicabilidad, digno producto del cielo, fuente de fama sobre la tierra. Quien conoce solamente una rama de este arte es como un pájaro con una sola ala. El que está versado solamente en los libros se sentirá alarmado y confuso como un cobarde en el campo de batalla cuando se enfrente a la enfermedad real; quien se lanza temerariamente a la práctica sin un estudio previo de la ciencia escrita no tiene derecho al respeto de la humanidad y merece un castigo del rey; pero quien combina la lectura con la experiencia progresa sin peligro y con seguridad como un carro sobre dos ruedas.*

Sobre educación quirúrgica  
*Sushruta Samhita* (1000 a. de J.C.)

## **INDICE**

<b>I. INTRODUCCION</b>	1
<b>1. HIPERTENSION PORTAL EN EL SER HUMANO</b>	2
1.A. Concepto	3
1.B. Etiología	5
1.B.1. HTP Extrahepática Presinusoidal	8
1.B.1.a. Obstrucción venosa portal	8
1.B.1.b. Obstrucción venosa esplénica	11
1.B.1.c. Fístulas arterio-venosas	12
1.B.2. HTP Intrahepática Presinusoidal	13
1.B.2.a. Lesiones del tracto portal	13
1.B.2.b. Causas tóxicas	15
1.B.2.c. Esclerosis hepatoportal	15
1.B.2.d. Esplenomegalia tropical	17
1.B.2.e. Shunt intrahepático congénito	17
1.B.3. HTP Hepática Intrahepática	17
1.B.3.a. Cirrosis	18
1.B.4. HTP Hepática Postsinusoidal	22
1.B.4.a. Nódulos no cirróticos	22
1.B.4.b. Enfermedad venooclusiva	24
1.B.4.c. Síndrome de Budd-Chiari	24
1.C. Fisiopatología	27
1.C.1. Circulación hiperdinámica	28
1.C.1.a. Glucagón	30
1.C.1.b. Acido gammaaminobutírico (GABA)	31
1.C.1.c. Oxido nítrico (NO)	31

	<i>Página</i>
1.C.1.d. Prostaglandinas	39
1.C.1.e. Endotelinas	40
1.C.1.f. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina	43
1.C.1.g. Péptido natriurético atrial	43
1.C.1.h. Substancia P	45
1.C.1.i. Factor de necrosis tumoral alfa	45
1.C.1.j. Translocación bacteriana	48
1.C.1.k. Endotoxemia	50
1.C.2. Factor neurológico	52
1.C.3. Resistencia al flujo sanguíneo	53
1.D. Sistema venoso portal	55
1.E. Circulación colateral	60
1.E.1. Circulación portohepática	61
1.E.2. Circulación hepatofugal o portocava	61
1.E.2.a. Circuito de derivación gastroesofágico	61
1.E.2.b. Circuito de derivación hemorroidal	62
1.E.2.c. Circuito porto-umbílico-cava	63
1.E.2.d. Circuito de derivación de las venas de Retzius	63
1.E.2.e. Circuito de derivación esplenorrenal	63
1.E.2.f. Circuito de derivación esplenoparietal	64
1.E.2.g. Circuito mesentérico-iliaco	64
1.E.2.h. Otras vías de derivación porto-cava	64
1.E.3. Varices esofágicas	65
1.E.4. Varices gástricas	66
1.E.5. Varices ectópicas	67
1.F. Complicaciones de la hipertensión portal	68

	<i>Página</i>
1.F.1. Hemorragia por ruptura de varices esofagogástricas.	68
Tratamiento	74
1.F.1.a. Tratamiento profiláctico primario	74
1.F.1.b. Tratamiento de la hemorragia aguda	77
1.F.1.b.1. Medidas generales	77
1.F.1.b.2. Métodos de taponamiento	79
1.F.1.b.3. Tratamiento farmacológico	81
1.F.1.b.4. Métodos endoscópicos	86
1.F.1.b.5. Métodos radiológicos	95
1.F.1.b.6. Cirugía de urgencia	108
1.F.1.c. Tratamiento profiláctico de la hemorragia recurrente	123
1.F.1.c.1. Control farmacológico de la circulación portal	126
1.F.2. Encefalopatía hepática	131
1.F.2.a. Fisiopatología	132
1.F.2.b. Anatomía Patológica	137
1.F.2.c. Tratamiento	138
1.F.3. Ascitis	142
1.F.3.a. Mecanismos de formación de la ascitis	144
1.F.3.b. Tratamiento	148
1.F.3.c. Ascitis refractaria	152
1.F.3.d. Peritonitis bacteriana espontanea	154
1.F.4. Esplenomegalia e hiperesplenismo	156
<b>2. HIPERTENSION PORTAL EN LA RATA</b>	158
2.A. Modelos experimentales de HTP en la rata	159
2.A.1. HTP Prehepática	159
2.A.1.a. Ligadura-estenosis de la vena porta	160

	<i>Página</i>
2.A.1.b. Ligadura de la vena porta	163
2.A.1.c. Obstrucción de la vena porta por anillo ameroide	165
2.A.1.d. Ligadura de la vena porta con devascularización renal	167
2.A.2. HTP Intrahepática	168
2.A.2.a. Cirrosis por inhalación de tetracloruro de carbono	168
2.A.2.b. Ligadura de colédoco	168
2.A.2.c. Cirrosis por dimetilnitrosamina	169
2.A.2.d. Oclusión intrahepática con microesferas	169
2.A.3. HTP Suprahepática	170
2.A.4. HTP por Hiperflujo	170
<b>II. <u>PLANEAMIENTO DEL TRABAJO</u></b>	<b>172</b>
<b>III. <u>MATERIAL Y METODOS</u></b>	<b>175</b>
1. MATERIAL	176
1.A. Animales	176
1.B. Instalaciones	178
1.C. Material quirúrgico	178
1.C.1. Instrumental de microcirugía	178
1.C.1.a. Pinzas	179
1.C.1.b. Tijeras	179
1.C.1.c. Instrumental y material de sutura y ligadura	179
1.C.2. Material complementario	179
1.C.3. Guía plástica	180
1.D. Fármacos	182
1.D.1. Anestésicos	182
1.D.2. Otros	182

	Página
1.E. Reactivos	182
1.E.1. Laboratorio	182
1.E.1.a. Determinación de Triiodotirosina (T <sub>3</sub> )	182
1.E.1.b. Determinación de Tiroxina (T <sub>4</sub> )	182
1.E.1.c. Determinación de Corticosterona	183
1.E.1.d. Determinación de Prolactina	183
1.E.1.e. Determinación de Insulina	183
1.E.1.f. Determinación de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα)	183
1.E.1.g. Determinación de Adenosinmonofosfato cíclico (cAMP)	184
1.E.1.h. Determinación de Oxido Nítrico (NO)	184
1.E.2. Anatomía Patológica	184
1.E.2.a. Fijación	184
1.E.2.b. Inclusión	184
1.E.2.c. Tinción con hematoxilina-eosina	184
1.E.2.d. Tinción de Masson	185
1.F. Hardware y Software	186
<b>2. METODOS</b>	187
2.A. Condiciones de estabulación y utilización de los animales	187
2.B. Técnica anestésica	187
2.C. Técnica quirúrgica	188
2.D. Evolución postoperatoria	193
2.E. Sacrificio de los animales	193
2.E.1. Técnica de extracción sanguínea	193
2.E.2. Técnica de necropsia	196
2.F. Técnicas analíticas	196

	<i>Página</i>
2.F.1. Determinación de Triiodotirosina (T <sub>3</sub> )	196
2.F.2. Determinación de Tiroxina (T <sub>4</sub> )	197
2.F.3. Determinación de Corticosterona	197
2.F.4. Determinación de Prolactina	197
2.F.5. Determinación de Insulina	198
2.F.6. Determinación de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ )	199
2.F.7. Determinación de Adenosinmonofosfato cíclico (cAMP)	200
2.F.8. Determinación de Oxido Nítrico (NO)	200
2.G. Técnicas histológicas	200
2.G.1. Fijación	200
2.G.2. Inclusión	200
2.G.3. Procesado de los cortes	201
2.G.4. Tinción	201
2.H. Análisis estadístico de los resultados	202
<b>IV. RESULTADOS</b>	204
1. SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	205
2. EVOLUCION DEL PESO CORPORAL (PC)	208
3. PESO HEPATICO (PH)	218
4. INDICE PESO HEPATICO / PESO CORPORAL (PH / PC)	218
5. PESO ESPLENICO	221
6. INDICE PESO ESPLENICO / PESO CORPORAL	221
7. INDICE PESO HEPATICO / PESO ESPLENICO	224
8. DETERMINACIONES ANALITICAS SERICAS	227
8.A. Triiodotironina (T <sub>3</sub> )	227
8.B. Tiroxina (T <sub>4</sub> )	227
8.C. Corticosterona	230



	<i>Página</i>
8.D. Prolactina	230
8.E. Insulina	233
8.F. Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ )	233
8.G. Adenosinmonofosfato ciclico (cAMP)	236
8.H. Oxido nítrico (NO)	236
<b>9. HALLAZGOS POSTOPERATORIOS Y CIRCULACION COLATERAL</b>	239
<b>10. ANATOMIA PATOLOGICA</b>	252
<b>V. <u>DISCUSION</u></b>	257
<b>VI. <u>CONCLUSIONES</u></b>	296
<b>VII. <u>BIBLIOGRAFIA</u></b>	298

## **I. INTRODUCCION**

## **1. HIPERTENSION PORTAL EN EL SER HUMANO**

## **1.A. CONCEPTO**

La presión portal refleja una fuerza dinámica y constantemente fluctuante que incluye variaciones diurnas y modificaciones por cambios de posición, fases de la respiración y de la presión intraabdominal (Schwartz, 1995). También varía según la actividad del sujeto y el método de medida, pero se acepta como normal la presión portal que oscila entre 10-14 cm H<sub>2</sub>O ó 7-10 mm Hg (Moreno, 1994).

Se define como hipertensión portal (HTP) al aumento de presión hidrostática en la vena porta por encima de sus valores normales (Henderson y cols., 1988). Existe HTP cuando la presión es superior a 20 cm H<sub>2</sub>O ó 15 mm Hg (Moreno, 1994). Igualmente, se puede definir la HTP como aquella situación en la que existe por debajo del diafragma un gradiente entre la presión venosa portal y la presión venosa sistémica mayor de 5 mm de Hg (Durán, 1993).

El aumento de presión en la vena porta se debe a un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo en la propia vena porta, en el hígado o bien en las venas suprahepáticas, aunque también puede ser secundario a un incremento del flujo sanguíneo portal. Cuando esto ocurre, comienza a desarrollarse una circulación colateral entre el sistema porta, a presión elevada, y las venas sistémicas próximas, a baja presión (Westaby y cols., 1987), con dilataciones venosas a diversos niveles (varices esofago-gástricas, duodenales, rectales, etc. ), ascitis, hiperesplenismo, encefalopatía y peritonitis bacteriana (Jaffe y cols. 1996).

En la clínica, la HTP podría definirse como un síndrome caracterizado por varices esofago-gástricas y sus complicaciones, asociado a esplenomegalia y frecuentemente acompañado de hepatomegalia y ascitis con eventual encefalopatía (Durán, 1993). Estas

alteraciones pueden preceder a las evidencias de disfunción en la síntesis hepática, especialmente en enfermedades asociadas con abundante fibrosis en la triada portal, como son la cirrosis biliar y la esquistosomiasis (Jaffe y cols. 1996). Las manifestaciones hematológicas pueden incluir signos de hiperesplenismo, con anemia, leucopenia y trombocitopenia (Jaffe y cols. 1996).

## 1.B. ETIOLOGIA

Las diversas causas de HTP pueden agruparse según la localización anatómica del obstáculo hemodinámico en: HTP prehepática, HTP intrahepática e HTP posthepática, añadiendo la HTP secundaria al aumento del flujo hepático portal (Moreno, 1994) (TABLA I).

**TABLA I Causas que producen Hipertensión Portal**

- I. Obstrucción Prehepática
  - A. *Atresia congénita*
  - B. *Estenosis congénita*
  - C. *Trombosis portal (infección o traumatismo)*
  - D. *Transformación cavernomatosa de la vena porta*
  - E. *Compresión extrínseca*
- II. Obstrucción Intrahepática
  - A. *Cirrosis:*
    - Alcohólica*
    - Posthepatítica*
    - Biliar (primaria y secundaria)*
    - Tóxica (agentes químicos o drogas)*
    - Metabólica (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, galactosemia, etc.)*
    - Nutricionales (a consecuencia de bypass intestinal)*
    - Criptogénicas*
  - B. *Hepatitis alcohólica*
  - C. *Neoplasias y granulomas*
  - D. *Esquistosomiasis*
  - E. *Enfermedad venooclusiva*
  - F. *Fibrosis hepática congénita*
  - G. *Esclerosis hepatoportal*
- III. Obstrucción Posthepática
  - A. *Síndrome de Budd-Chiari*
  - B. *Pericarditis constrictiva*
- IV. Incremento excesivo del flujo portal
  - A. *Fístula arteriovenosa entre arteria hepática y vena porta*
  - B. *Fístula arteriovenosa entre arteria esplénica y vena esplénica*

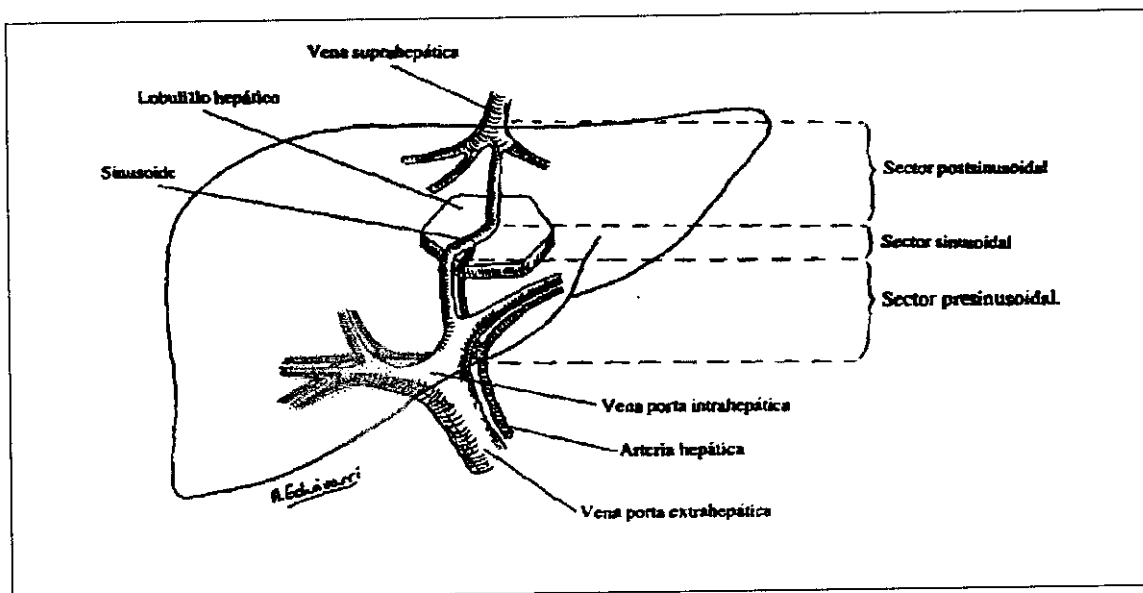
(Moreno, 1994)

Si se tiene en cuenta el nivel de la obstrucción en función del sinusoides las causas de HTP pueden dividirse en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales (TABLA II, FIGURA 1):

TABLA II Causas de Hipertensión Portal

- I. Presinusoidal
  - A. Extrahepática
    - Trombosis venosa portal*
    - Tumores*
  - B. Intrahepática
    - Esquistosomiasis*
    - Fibrosis hepática congénita*
    - Cirrosis biliar primaria*
- II. Sinusoidal
  - Cirrosis*
  - Hepatitis vírica*
  - Alcohólica*
- III. Postsinusoidal
  - Síndrome de Budd-Chiari*
  - Enfermedad veno-oclusiva*

(Henderson y cols., 1988)



**Fig. 1.** Sectores a cuyo nivel pueden establecerse obstáculos a la circulación portal. (Tomado de Durán H. Hipertensión Portal, 1993)

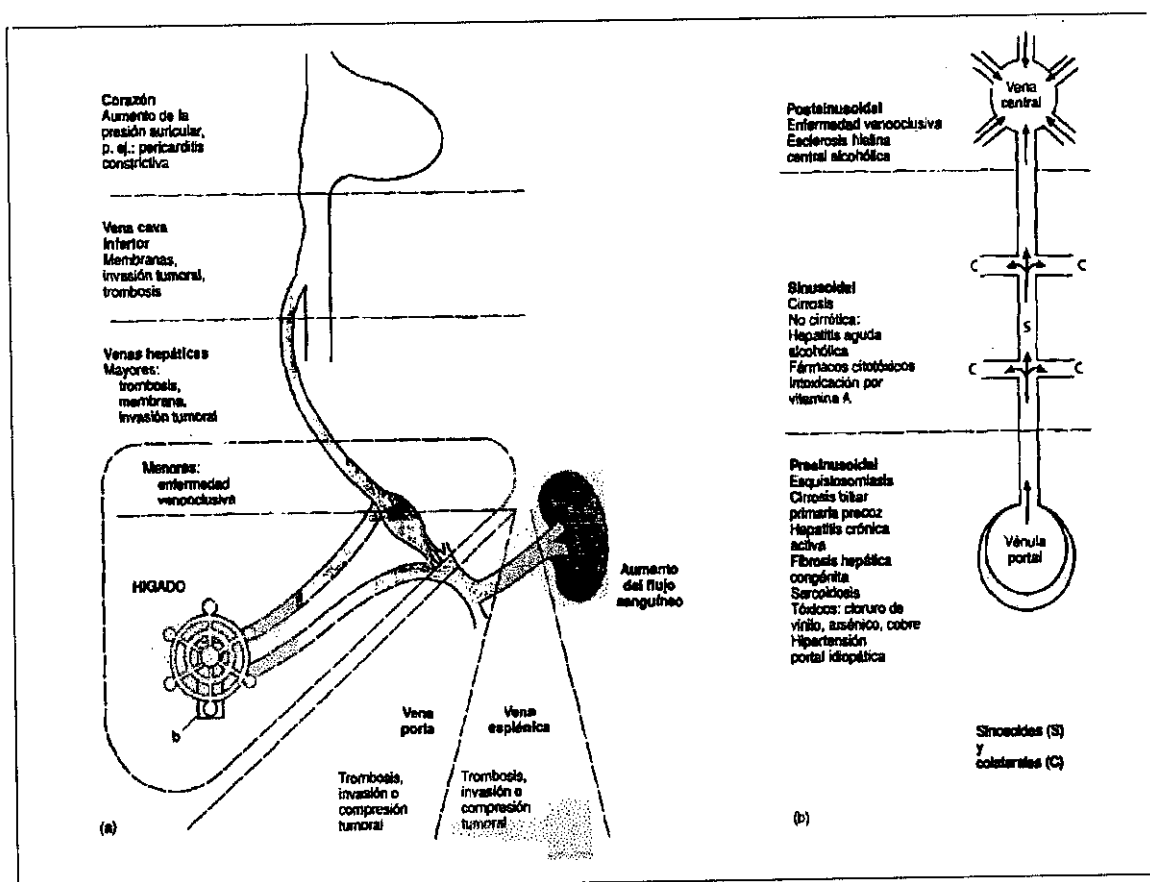
Sin embargo, la existencia de cuadros mixtos hacen a estas clasificaciones poco útiles en la práctica clínica, y por ello se suele recurrir a la división en: causas presinusoidales y causas hepáticas, obteniendo así una clasificación anatómo-funcional, que tiene en cuenta la localización del obstáculo y el resultado de las medidas de presión, junto con la función hepatocelular. Las causas presinusoidales, que no se acompañan de enfermedad

hepatocelular, se dividen en extrahepáticas e intrahepáticas, mientras que las causas hepáticas, en las que sí hay insuficiencia funcional hepática, se clasifican en intrahepáticas y postsinusoidales (Sherlock y cols. 1996) (TABLA III, FIGURA 2).

**TABLA III Clasificación de la hipertensión portal**

<i>Presinusoidal</i>	
Extrahepática	Obstrucción de la vena porta Aumento del flujo esplénico
Intrahepática	Infiltrados en el espacio porta Tóxico Esclerosis hepatoportal
<i>Hepática</i>	
Intrahepática	Cirrosis
Postsinusoidal	Otros nódulos Obstrucción de la vena hepática

( Sherlock y cols., 1996 )



**Fig. 2. Causas de hipertensión portal: (a) Pre y posthepática. (b) Intrahepática. (Tomado de Sherlock S., Enfermedades del Hígado y Vías Biliares, 1996).**



### **1.B.1. HTP EXTRAHEPÁTICA PRESINUSOIDAL:**

#### **1.B.1.a. Obstrucción venosa portal:**

En los países occidentales la obstrucción venosa portal es la causa de HTP en un 5-10% de los casos, pero alcanza el 40% en los países subdesarrollados. (Sahni y cols. 1991). Es la causa más frecuente de HTP en el niño y en el adulto joven (Durán, 1993). El obstáculo al flujo sanguíneo está situado antes de la distribución intrahepática de la vena porta, en cualquier parte de su trayecto, y es secundaria a trombosis, invasión o compresión (Moreno, 1994).

La obstrucción del tronco portal principal puede dar lugar al cuadro de transformación cavernomatosa de la porta, en el que se produce recanalización parcial y dilatación de venas próximas en el ligamento hepatoduodenal, en un intento de transportar sangre portal al hígado (Moreno, 1994). La vena porta, representada por una banda fibrosa, se reconoce con dificultad entre multitud de pequeños vasos (Sherlock y cols. 1996). De esta forma, en la actualidad se piensa que la trombosis portal puede evolucionar a la lisis del trombo con o sin la transformación cavernomatosa de la porta, habiéndose comprobado ésta evolución mediante sonografía Doppler, tanto en el niño como en adultos. Este hecho pone en duda el concepto anterior de la etiología congénita, así como la posibilidad de que represente un hemangioma de la vena porta (De Gaetano y cols. 1995). Igualmente, se ha descrito la obstrucción parcial de la vena porta por una estructura membranosa que produce HTP y que se supone secundaria a la remodelación de una trombosis venosa parcial previa (Bayraktar y cols. 1995). Sin embargo, en un reciente estudio sobre la obstrucción extrahepática de la vena porta en niños, sus autores abogan por una causa embriológica de éste trastorno (Ando y cols., 1996). En éstos casos la función hepática está generalmente conservada.

Las causas de obstrucción venosa portal incluyen:

**-Infecciones:** causantes de flebitis-trombosis portal. En neonatos la infección umbilical con o sin cateterización de la vena umbilical se disemina a la rama izquierda de la vena porta y al tronco principal. En niños mayores y adultos, la apendicitis y los procesos supurativos intraabdominales, con o sin peritonitis, pueden crear el ciclo de pileflebitis y trombosis portal, así como también las infecciones de vías biliares (colangitis litiásica, colangitis esclerosante...) (Sherlock y cols., 1996), la diverticulitis del colon, los abscesos anales y perianales (Durán, 1993) y las infecciones de cavidades residuales posthidatídicas (Moreno, 1994). La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn pueden asimismo complicarse con obstrucción portal (Sherlock y cols., 1996).

**-Postoperatorias:** La vena esplénica puede trombosarse tras esplenectomía, la cual se suele asociar con trombocitosis postoperatoria especialmente cuando era normal la cifra de plaquetas previa a la intervención. Este fenómeno es menos probable cuando la indicación de la esplenectomía es una trombocitopenia. El cuadro es más frecuente en pacientes con metaplasia mieloide. La trombosis puede extenderse de la vena esplénica al tronco venoso portal principal.

Una sucesión similar ocurre en shunts quirúrgicos portosistémicos obstruidos, que cursan en el postoperatorio con ascitis y dolor abdominal.

La cirugía mayor hepatobiliar, como la reparación de una estenosis o la extirpación de un quiste de colédoco, también puede complicarse con esta entidad, al igual que las pancreatectomías que pueden cursar con trombosis de la vena esplénica que, a su vez, se puede extender a la vena porta (Sherlock y cols., 1996).

**-Traumatismos:** Tras accidentes de tráfico o agresiones por arma blanca, bien de forma primaria o como consecuencia de maniobras quirúrgicas destinadas a lograr el control de hemorragias masivas, y en las que la ligadura de la porta puede llegar a ser el único método efectivo (Sherlock y cols., 1996), se puede producir trombosis de la vena porta.

**-Estados de hipercoagulación:** es una causa subyacente frecuente en los adultos. Suele ser secundaria a una alteración mieloproliferativa (policitemia rubra vera), aunque también es posible en la deficiencia hereditaria de proteína C y en la hemoglobinuria paroxística nocturna (Sherlock y cols., 1996).

**-Invasión y compresión:** como sucede en el carcinoma hepatocelular. El cáncer de páncreas, especialmente cuando está afectado el cuerpo, también puede producir obstrucción portal; ésta complicación ocurre con menor frecuencia en caso de afectación tumoral cefálica (Sherlock y cols., 1996). Igualmente el cáncer de estómago, de vesícula biliar y de vías biliares puede complicarse con obstrucción de la vena porta (Durán, 1993). En pancreatitis crónica y pseudoquistes de páncreas puede producirse la trombosis portal, si bien en éstas situaciones puede afectarse exclusivamente la vena esplénica.

**-Causas congénitas:** es rara la atresia o hipoplasia congénita de la vena porta. La anomalía congénita puede producirse en cualquier lugar del trayecto de las venas vitelinas derecha e izquierda, de las cuales se desarrolla la porta, y parece corresponder a una extensión del proceso obliterativo de la vena umbilical y del conducto venoso. Puede existir una agenesia de la vena porta, drenando el retorno venoso esplácnico en la vena cava inferior (Sherlock y cols., 1996).

**-Cirrosis:** la trombosis portal es una complicación poco frecuente de la cirrosis, excepto si se produce su invasión por un carcinoma hepatocelular sobreañadido o bien en una situación de trombocitosis postesplenectomía (Sherlock y cols., 1996).

**-Miscelánea:** la trombosis portal se ha asociado al embarazo y al tratamiento con anticonceptivos orales así como a enfermedad venosa generalizada, especialmente a tromboflebitis migrans. La fibrosis retroperitoneal puede englobar el sistema portal y ocasionar su obstrucción (Sherlock y cols., 1996).

**-Idiopático:** En el 50% aproximadamente de los casos de obstrucción venosa portal no se realiza un diagnóstico etiológico aún tras estudio exhaustivo. Algunos pacientes presentan alteraciones autoinmunes como hipotiroidismo, diabetes, anemia perniciosa, dermatomiositis o artritis reumatoide (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.B.1.b. Obstrucción de la vena esplénica:**

La obstrucción aislada de la vena esplénica produce una HTP segmentaria del sector izquierdo del sistema venoso portal. Puede ser secundaria a cualquiera de los factores que producen obstrucción venosa portal, pero en este caso tienen especial importancia las enfermedades pancreáticas como el carcinoma, la pancreatitis y el pseudoquistes así como las pancreatectomías. Si la obstrucción es distal a la vena gástrica izquierda, la circulación colateral se establece por las venas gástricas cortas, hacia el fundus gástrico y el esófago inferior, alcanzando la vena gástrica izquierda y finalmente, la vena porta. Esto origina marcadas varices en el fundus gástrico pero mínimas en esófago inferior. En la obstrucción de la vena esplénica la esplenectomía puede ser curativa. (Sherlock y cols., 1996).

### **1.B.1.c. Fístulas arterio-venosas:**

Puede producirse un cuadro de HTP extrahepática presinusoidal por el desarrollo de fistulas arterio-venosas en el territorio esplácnico (Moreno, 1994) entre la arteria hepática y la vena porta o entre las arterias esplénica y mesentéricas y sus venas homónimas.

Estas fistulas cursan con HTP debido a una elevación del flujo venoso portal que se asocia a un aumento de la resistencia intrahepática. Los espacios porta del hígado muestran un engrosamiento de las pequeñas ramas venosas portales, unido a ligera fibrosis o infiltración linfocitaria. La resistencia al flujo sanguíneo portal puede persistir elevada aún tras obliterar la fistula, manteniéndose por tanto la HTP (Sherlock y cols., 1996).

Las fistulas arterio-venosas pueden ser congénitas, aunque esto es poco frecuente, como en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditaria) o bien adquiridas, tras traumatismos hepáticos o esplénicos o secundarias a neoplasias que afecten al hígado y menos frecuentemente al bazo (Moreno, 1994). Con frecuencia, la causa es yatrogénica, secundaria a biopsia hepática por punción, dada la proximidad de los trayectos paralelos de las ramas de la arteria hepática y de la vena porta (Romeo y cols. 1991).

Las fistulas arterio-venosas esplénicas congénitas son generalmente intraparenquimatosas y pueden ser múltiples. Las adquiridas pueden ser secundarias a la ruptura espontánea de un aneurisma de la arteria esplénica en la vena homónima. El 70% de estos aneurismas se asocian con aterosclerosis. El embarazo y el parto por vía vaginal se han relacionado también con la aparición y ruptura de aneurismas esplénicos, quizá

por aumento de la presión intraabdominal. Otros posibles mecanismos de producción de fistulas arterio-venosas en el territorio esplénico incluyen procedimientos diagnósticos o terapéuticos como la esplenoportografía y la esplenectomía (Galler y cols., 1996).

También se han descrito fistulas arteriovenosas mesentéricas inferiores, que pueden asociarse a colitis isquémica, y malformaciones arteriovenosas del colon sigmoide, que pueden producir HTP (Sherlock y cols., 1996).

Se ha propuesto un mecanismo similar de aumento del flujo anterógrado en el sistema venoso portal como causa de HTP por hiperaflujo en pacientes con esplenomegalia tropical y metaplasia mieloide, en los que la esplenectomía puede ser curativa (Schwartz, 1995).

### **1.B.2. HTP INTRAHEPÁTICA PRESINUSOIDAL:**

En la HTP intrahepática presinusoidal el obstáculo se sitúa en las pequeñas ramas intrahepáticas de la vena porta, siendo comprimida preferentemente la pared venosa portal perilobulillar por una reacción fibrótica difusa (fibrosis de Symmers), por granulomas o por infiltrados celulares (Moreno, 1994). Generalmente se asocian con una función hepatocelular relativamente normal (Sherlock y cols., 1996).

En su etiología se incluyen:

#### **1.B.2.a. Lesiones del tracto portal:**

**-Esquistosomiasis:** La HTP es el resultado de la intensa reacción fibrótica (fibrosis de Symmers) que se produce ante la presencia de los huevos del *Schistosoma Mansoni*

en las pequeñas ramas venosas portales (Sherlock y cols., 1996). Es la causa más importante de HTP intrahepática no cirrótica en el mundo. En los países con elevada incidencia de esquistosomiasis la rotura de varices se produce de forma tardía en el curso de la enfermedad, y en contra de la opinión generalizada, la función hepática puede alterarse de modo considerable (Westaby y cols., 1987).

**-Enfermedades mieloproliferativas:** Como la mieloesclerosis, la leucemia mieloide y la enfermedad de Hodgkin. El mecanismo por el que se produce HTP es complejo e incluye infiltración de espacios porta por tejido hematopoyético y también lesiones trombóticas de las ramas venosas portales mayores y menores, unido a hiperplasia nodular regenerativa (Sherlock y cols., 1996).

**-Fibrosis hepática congénita:** Esta patología comporta la ausencia de las ramas terminales de la vena porta en los espacios portales y cursa con fibrosis (Sherlock y cols., 1996). La fibrosis hepática congénita puede relacionarse con la dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y suele ser una enfermedad autosómica recesiva. El hígado muestra un incremento en su tamaño y en su consistencia y existen manifestaciones de HTP y colangitis, pero no se altera la función hepática (Schwartz, 1995).

**-Mastocitosis sistémica:** Además de la infiltración por mastocitos, puede contribuir al desarrollo de la HTP un aumento del flujo esplénico secundario a un shunt arteriovenoso y a la liberación de histamina (Sherlock y cols., 1996).

**-Cirrosis biliar primaria:** Puede presentarse como una HTP previa al desarrollo de los nódulos de regeneración característicos de la cirrosis. El mecanismo etiopatogénico de ésta enfermedad, no aclarado del todo, puede incluir lesiones en el espacio porta y

estenosis sinusoidal por infiltrado celular. Similar fenómeno ocurre en la sarcoidosis, en la cual puede existir una fibrosis hepática masiva (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.B.2.b. Causas tóxicas:**

La sustancia tóxica es absorbida por las células endoteliales, pero fundamentalmente por los lipocitos o células de Ito, presentes en el espacio de Dissé, que tienen la capacidad de transformarse en miofibroblastos y liberar colágeno, siendo el resultado de la fibrogénesis la obstrucción de las pequeñas ramas venosas portales y por tanto una HTP intrahepática. Esto ocurre con el arsénico inorgánico, habiéndose descrito casos de HTP en el tratamiento de la psoriasis con esta sustancia.

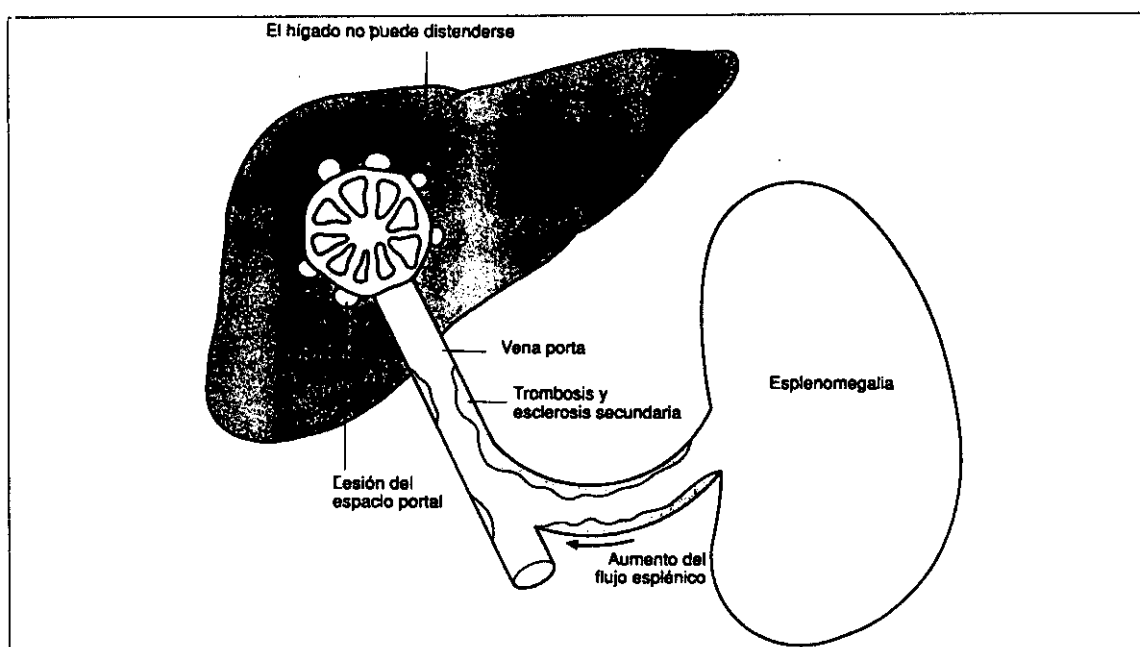
La hepatopatía diagnosticada en fumigadores de viñedos en Portugal se relaciona con el cobre y puede complicarse con angiosarcoma. La exposición a vapores de cloruro de vinilo, utilizado en la fabricación de PVC, ocasiona esclerosis de vénulas portales y angiosarcoma. La intoxicación por vitamina A produce su acúmulo en las células de Ito, causando una HTP que puede ser reversible con su supresión. Fármacos citotóxicos como metotrexate, 6-mercaptopurina y azatioprina pueden producir fibrosis perisinusoidal e HTP (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.B.2.c. Esclerosis hepatoportal:**

La esclerosis hepatoportal es una entidad confusa, caracterizada por esplenomegalia con hiperesplenismo e HTP en ausencia de otras anomalías vasculares y en la cual las alteraciones histológicas hepáticas son mínimas (Westaby y cols., 1987). La esclerosis hepatoportal es una entidad clinicopatológica descrita por Mikkelsen como un engrosamiento fibroso de la íntima de la vena porta y sus ramas, en pacientes con HTP



no cirrótica (Bioulac-Sage y cols. 1995). Se denomina también fibrosis portal no cirrótica, HTP no cirrótica e HTP idiopática. El anteriormente denominado síndrome de Banti, puede incluirse en este grupo. El hallazgo común es la alteración oclusiva de las ramas venosas portales intrahepáticas y la lesión de las células endoteliales sinusoidales. Durante la infancia, la alteración primaria podría ser la trombosis intrahepática de las pequeñas venas portales. Estudios de flujo sanguíneo mediante Doppler sugieren que el aumento del flujo sanguíneo esplénico puede desempeñar cierto papel en el desarrollo de la HTP en ésta entidad (Sherlock y cols., 1996) (FIGURA 3).



**Fig. 3.** Factores implicados en la Esclerosis Hepatoportal. (Tomado de Sherlock S. Enfermedades del Hígado y Vías Biliares, 1996)

La esclerosis hepatoportal se ha descrito en Japón, afectando a mujeres de mediana edad y siendo de etiología desconocida, y en la India, donde afecta principalmente a varones jóvenes y se relaciona con la ingesta de arsénico presente en el agua o en medicinas tradicionales y con infecciones intestinales múltiples crónicas. Existen informes

similares de casos de esclerosis hepatoportal procedentes de Estados Unidos y del Reino Unido (Sherlock y cols., 1996).

La anatomía patológica muestra esclerosis y, a veces, obliteración del sistema venoso intrahepático, pero éstas alteraciones y especialmente la fibrosis pueden ser mínimas. Algunas de las alteraciones de pequeños vasos sugieren recanalización de trombosis parciales previas y mediante microscopía electrónica se puede demostrar fibrosis perisinusoidal (Sherlock y cols., 1996). En un caso recientemente descrito (Sasaki y cols., 1995) se demuestra además, prolapso de hepatocitos en los tractos portales y en los espacios subendoteliales de venas hepáticas y portales.

#### **1.B.2.d. Esplenomegalia Tropical:**

La esplenomegalia tropical, presente en áreas en las que es endémica la malaria, se caracteriza por esplenomegalia, linfocitosis sinusoidal e hiperplasia de células de Kupffer, con aumento de IgM sérica y presencia de anticuerpos antimalaria. La HTP es poco marcada, siendo rara la hemorragia por varices y responde a la quimioterapia antimalaria prolongada (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.B.2.e. Shunt Intrahepático Congénito:**

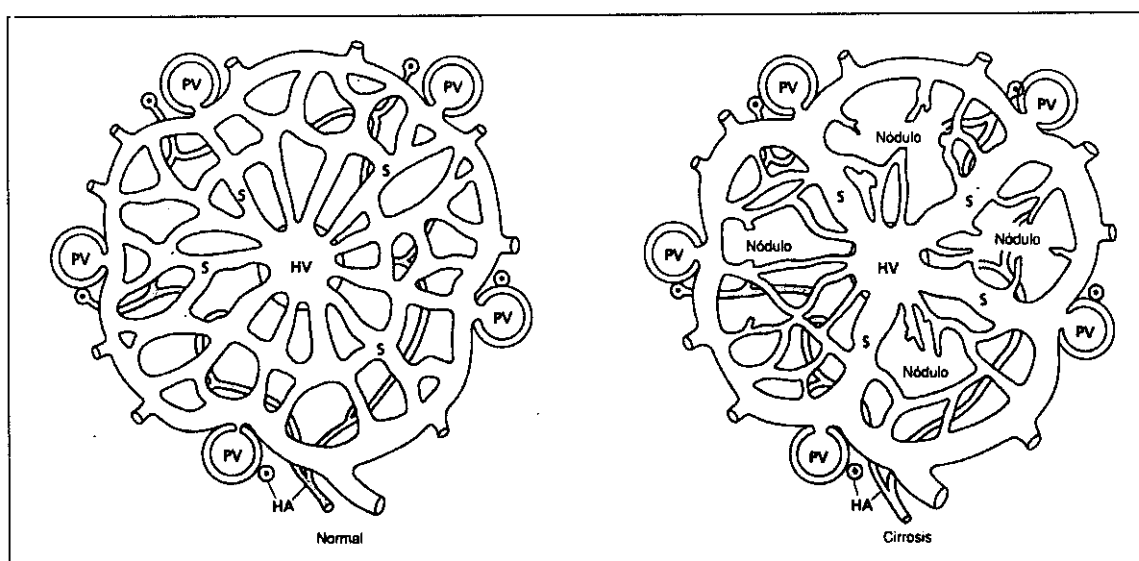
Se ha descrito un caso de HTP presinusoidal intrahepática secundaria a una fistula entre la arteria hepática y el conducto venoso (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.B.3. HTP HEPATICA INTRAHEPATICA:**

### 1.B.3.a. Cirrosis:

Todas las formas de cirrosis ocasionan obstrucción del flujo sanguíneo portal con HTP. A nivel intralobulillar, el crecimiento de tejido fibroso, unido a la aparición de nódulos de regeneración celular, alteran la arquitectura lobulillar normal, desplazan y comprimen los sinusoides y en especial las venas centrolobulillares, dificultando su drenaje en el sistema venoso suprahepático. Esto da lugar a un obstáculo progresivo, con un componente postsinusoidal (Moreno, 1994).

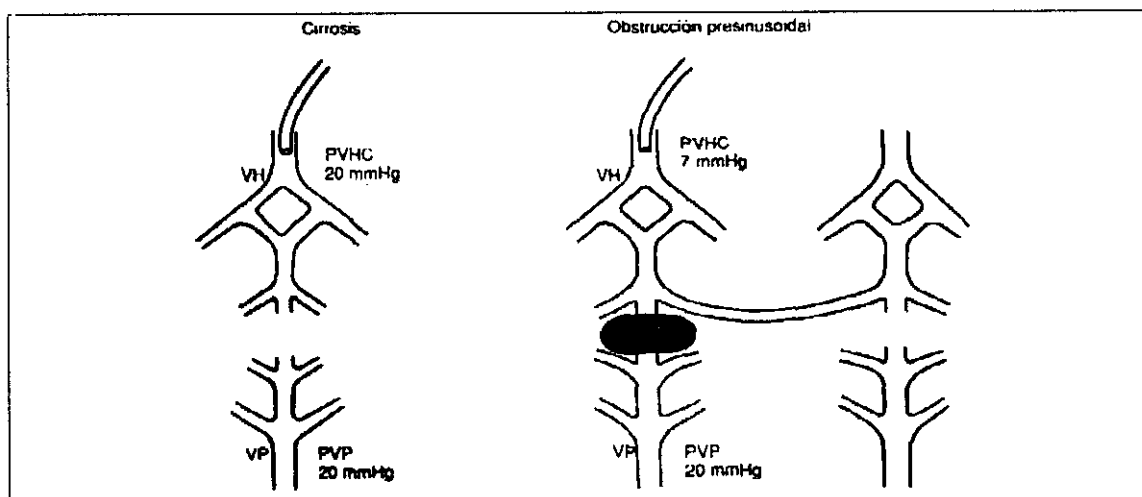
A consecuencia de la regeneración hepatocelular, que destruye la arquitectura lobulillar normal, se desarrollan comunicantes entre las ramas intrahepáticas de la arteria hepática y la vena porta, y de éstas con el sistema venoso suprahepático (Moreno, 1994). Estas anastomosis portohepáticas se desarrollan a expensas de sinusoides preexistentes que se encuentran en los septos, originando así las denominadas fistulas internas de Eck, que se localizan en los lugares donde previamente estaban los sinusoides (Sherlock y cols., 1996) (FIGURA 4).



**Fig. 4.** Cirrosis hepática. Formación de fistulas internas de Eck. Los nódulos de regeneración están vascularizados por la arteria hepática. (Tomado de Sherlock S. Enfermedades del Hígado y Vías Biliares, 1996).

Aproximadamente un tercio del flujo sanguíneo total, tanto arterial como portal, que vasculariza el hígado cirrótico puede desviarse de los sinusoides, y por tanto del parénquima hepático funcionante, a través de estos vasos neoformados (Sherlock y cols., 1996).

Los nódulos de regeneración se independizan de su aporte sanguíneo portal y se vascularizan únicamente a través de la arteria hepática. Estos nódulos al comprimir las ramas venosas hepáticas añaden un componente de HTP postsinusoidal pero, sin embargo, son los sinusoides los que probablemente ofrezcan mayor resistencia al flujo (FIGURA 5). Las alteraciones del espacio de Dissé, principalmente su invasión por colágeno, provocan su estrechamiento, factor especialmente importante en alcohólicos. A ésta situación de estenosis del espacio de Dissé y aumento de la resistencia al flujo portal también pueden contribuir los miofibroblastos contráctiles del espacio de Dissé. Así mismo, el aumento de tamaño de los hepatocitos en los alcohólicos puede reducir el flujo sinusoidal (Sherlock y cols., 1996).



**Fig. 5.** En los pacientes con cirrosis la presión venosa hepática en cuña es igual a la presión en la vena porta principal. La resistencia al flujo se extiende desde la vena hepática central, a través de los sinusoides, a la vena porta. En la HTP presinusoidal la presión venosa hepática en cuña es menor que la presión en la vena porta principal. (Tomado de Sherlock S. *Enfermedades del Hígado y Vías Biliares*, 1996)

Así pues, se piensa que la obstrucción al flujo sanguíneo se localiza tanto en el sinusoides como a nivel postsinusoidal, lo que se confirma por el hecho de que en la cirrosis la presión venosa hepática en cuña (sinusoidal) es igual a la presión en la vena porta principal, medida a través de la vena umbilical (Sherlock y cols., 1996).

En la cirrosis es frecuente encontrar lesiones obliterantes en venas portales y hepáticas de todos los tamaños. En hígados cirróticos extraídos en el curso de un trasplante se ha comprobado que la obstrucción vascular es prominente en venas menores de 0.2 mm de diámetro, pero también en venas mayores, encontrándose fibrosis de la íntima de la pared venosa altamente sugestiva de ser secundaria a la resolución de una trombosis en, al menos, un 70% de las venas hepáticas y en un 36% de las venas portales.

Las lesiones de las venas hepáticas se asocian con zonas de fibrosis confluyente, en tanto que las lesiones de venas portales se acompañan de variaciones en el tamaño de los nódulos de regeneración y de antecedentes de hemorragia por varices. Es posible que la trombosis venosa portal contribuya al desarrollo de la HTP por incremento de la resistencia en las venas portales grandes o medianas, o bien por oclusión de las pequeñas colaterales intrahepáticas. Todo esto sugiere que la trombosis de venas hepáticas y portales de tamaño medio y grande, frecuente en la cirrosis, contribuye a su progresión (Wanless y cols., 1995).

La arteria hepática aporta al hígado una pequeña cantidad de sangre a alta presión, en tanto que la vena porta provee un gran volumen sanguíneo a baja presión, equilibrándose ambos sistemas en el sinusoides. En condiciones fisiológicas la arteria hepática contribuye poco al mantenimiento de la presión venosa, pero en el paciente con cirrosis se cree que existen shunts arterioportales directos que elevan la presión en el

territorio sinusoidal, dificultando el drenaje portal en los sinusoides (Sherlock y cols., 1996). La sangre es, además, dirigida fundamentalmente al sistema suprahepático por las fistulas internas de Eck, sin vascularizar por tanto el parénquima, lo que compromete aun más la nutrición hepatocitaria. En un intento de compensación, para mantener la perfusión sinusoidal, se produce una hipertrofia de la arteria hepática y un aumento relativo de su flujo sanguíneo, con lo que se eleva aun más el obstáculo al flujo portal. Así, el hígado acaba dependiendo funcionalmente del flujo arterial (Moreno, 1994).

Este cuadro de cirrosis hepática se debe fundamentalmente a la cirrosis nutricional, alcohólica, la más frecuente en todo el mundo. En Oriente, sin embargo, la cirrosis se debe con mucha frecuencia a la evolución de una hepatitis vírica por virus B, C o Delta.

Las cirrosis metabólicas corresponden a casos de hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, diabetes mellitus, glucogenosis tipo IV, galactosemia o tirosinosis congénita (Sherlock y cols., 1996).

La colestasis prolongada, intra o extrahepática, también produce cirrosis biliar primaria o secundaria.

Otras causas de cirrosis incluyen las secundarias a obstrucción al flujo de las venas suprahepáticas (enfermedad venooclusiva, síndrome de Budd-Chiari, pericarditis constrictiva), alteraciones inmunitarias (hepatitis lúpica), toxinas y agentes terapéuticos (metotrexate, amiodarona), bypass intestinal como tratamiento de la obesidad, y cirrosis en niños indios, de posible causa multifactorial genética y ambiental (Sherlock y cols., 1996).

La malnutrición y las infecciones que se asocian frecuentemente a ésta condición (malaria, esquistosomiasis, y sífilis que puede causar cirrosis en neonatos) pueden constituir también factores etiológicos de HTP.

Finalmente, puede ser causa de HTP la cirrosis criptogénica que es un grupo heterogéneo, con frecuencia variable en distintas partes del mundo (puede alcanzar un 30% en el Reino Unido). Su diagnóstico etiológico se va aclarando progresivamente a medida que aparecen criterios diagnósticos específicos, como ocurrió con el descubrimiento del HB<sub>s</sub>Ag y del anti-HCV (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.B.4. HTP HEPATICA POSTSINUSOIDAL:**

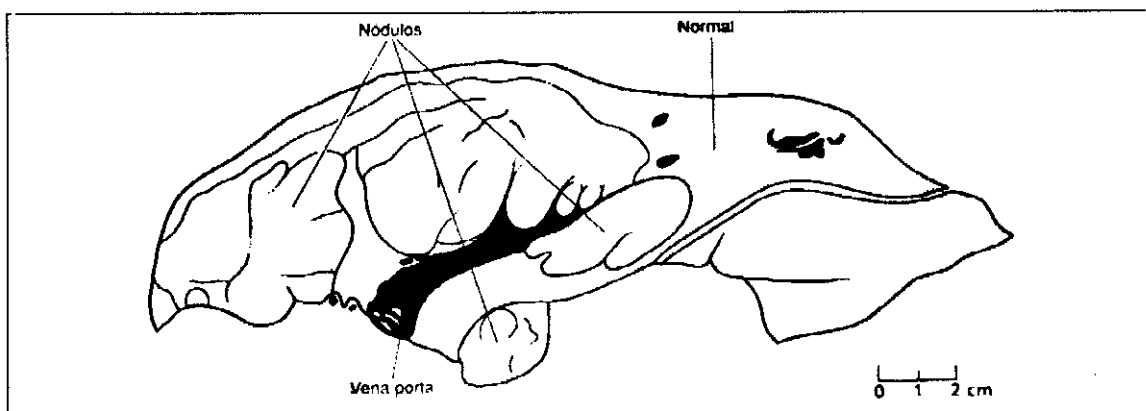
##### **1.B.4.a. Nódulos no cirróticos:**

Varios procesos que cursan con nódulos no cirróticos pueden producir HTP. El diagnóstico puede ser difícil al confundirse con frecuencia con cirrosis o HTP idiopática. Se incluyen en éste grupo:

**-Hiperplasia nodular regenerativa:** Existen nódulos de diversos tamaños, formados por células que recuerdan a los hepatocitos, no rodeadas de tejido fibroso, y que se distribuyen por el hígado de manera difusa. La hiperplasia nodular regenerativa, con un patrón micronodular, probablemente se relaciona con vasculitis u obstrucción vascular de ramas arteriales o venas portales a nivel del acino, que comporta atrofia isquémica del mismo e hipertrofia compensadora de los acinos adyacentes no afectados. La hiperplasia nodular regenerativa produce una marcada HTP y puede mostrar hemorragia intranodular. Esta patología se asocia frecuentemente con artritis reumatoide

y síndrome de Felty. En la hiperplasia nodular regenerativa el shunt porto-cava es bien tolerado al estar conservada la función hepática (Sherlock y cols., 1996).

**-Transformación nodular parcial:** Es una enfermedad muy poco frecuente, en la que la región perihiliar está sustituida por nódulos. La periferia del hígado es normal o atrófica. La HTP se origina por la obstrucción al flujo sanguíneo portal que producen los nódulos (FIGURA 6). La causa es desconocida, aunque en niños se asocia a neoplasias o al tratamiento con fármacos como los anticonvulsivantes. En ésta enfermedad la función hepatocelular se mantiene (Sherlock y cols., 1996).



**Fig. 6.** Transformación nodular parcial del hígado. Corte esquemático a través de la porta hepática. (Tomado de Sherlock S. Enfermedades del Hígado y Vías Biliares, 1996)

**-Hiperplasia nodular focal:** Afecta a cualquier edad, incluida la infancia, y a ambos sexos pero especialmente a mujeres en edad fértil. Algunos casos parecen asociados a tratamientos con anticonceptivos orales y pueden regresar con su suspensión. La lesión, no encapsulada pero bien delimitada, es habitualmente subcapsular, puede afectar a cualquier lóbulo, oscilando su tamaño entre 1 y 15 cm y puede ser múltiple. Al corte presenta una cicatriz central estrellada que contiene una arteria e irradia septos conectivos que dividen la masa en nódulos. Histológicamente la lesión está formada por hepatocitos normales y células de Kupffer. El núcleo está compuesto por tejido fibroso y conductos biliares neoformados (Sherlock y cols., 1996).



**1.B.4.b. Enfermedad venooclusiva:**

Descrita originalmente en Jamaica, se atribuyó a la lesión tóxica de las pequeñas venas hepáticas por alcaloides de pirrolicidina ingeridos con tés medicinales de la hierba senecio (Sherlock y cols., 1996) y la crotalaria (Tilanus 1995). Posteriormente se ha descrito en India, Israel, Egipto y Estados Unidos donde se ha relacionado con contaminación del trigo. La enfermedad se caracteriza por un curso agudo con hepatomegalia dolorosa, ascitis y ligera ictericia pero puede cronificarse, con una clínica semejante a la de la cirrosis. También puede ocurrir venooclusión con cualquier tratamiento citotóxico, especialmente con agentes alquilantes como la ciclofosfamida y el busulfan o con la azatioprina.

La radioterapia superior a 12 Gy en irradiación corporal total se asocia también con enfermedad venooclusiva. La irradiación hepática, si la dosis es superior a 35 Gy, produce hepatitis grave con fibrosis y obliteración de las vénulas hepáticas (Sherlock y cols., 1996).

**1.B.4.c. Síndrome de Budd-Chiari:**

Es un síndrome caracterizado por HTP con hepatomegalia, que se produce como consecuencia de una obstrucción del drenaje venoso hepático. Fue descrito por primera vez por Budd en 1845 y la histología asociada así como el síndrome clínico de ascitis, hepatomegalia y dolor abdominal fueron definidos por Chiari en 1899 (Tilanus, 1995). Ambos lo describieron como “endoflebitis obliterante de las venas suprahepáticas” (Moreno, 1994). Este síndrome incluye hepatomegalia, dolor abdominal y ascitis con una histología que muestra distensión y congestión sinusoidal en la zona 3 del acino descrito por Rappaport (Sherlock y cols., 1996).

El síndrome de Budd-Chiari puede ser consecuencia de la obstrucción venosa hepática a cualquier nivel de su trayecto, desde la vena eferente de un lóbulo hepático hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha. La pericarditis constrictiva y la insuficiencia cardíaca derecha pueden producir un síndrome similar.

La causa más frecuente de este síndrome es la trombosis de las venas suprahepáticas. En el 60% de los casos se asocia a enfermedad mieloproliferativa, especialmente policitemia vera, evidente en el 20% pero latente en el resto, diagnosticándose únicamente tras estudio de colonias eritroides de la médula ósea.

El síndrome de Budd-Chiari se asocia también con lupus eritematoso sistémico, con el anticoagulante lúpico circulante y, en ocasiones, con coagulación intravascular diseminada y con venulitis granulomatosa idiopática (Sherlock y cols., 1996).

La hemoglobinuria paroxística nocturna puede complicarse con trombosis venosa hepática; igual cuadro de trombosis se asocia también a déficit de factores anticoagulantes, como ocurre en la deficiencia de antitrombina III, ya sea primaria o secundaria, en la proteinuria severa o en la deficiencia de proteínas S ó C.

La enfermedad de Behçet puede complicarse con trombosis de las venas hepáticas por extensión de un trombo de la vena cava inferior que ocluye el óstium de las venas hepáticas (Sherlock y cols., 1996).

Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de presentar un síndrome de Budd-Chiari en 2,37 veces, pudiendo actuar de forma sinérgica con otras causas de hipercoagulabilidad en personas predispuestas. Asimismo se han descrito casos de trombosis venosa hepática durante el embarazo.

Los traumatismos abdominales, generalmente por accidentes de tráfico, se asocian cada vez con mayor frecuencia a la presentación de un síndrome de Budd-Chiari por trombosis venosa.

La trombosis de la vena cava inferior, cuando afecta al óstium de las venas hepáticas, con compresión e invasión generalmente asociada, es secundaria a procesos malignos como el carcinoma adrenal o renal, el carcinoma hepatocelular o las metástasis del tumor de Wilms en niños. El leiomiosarcoma de venas hepáticas es un tumor raro. El mixoma de aurícula derecha es causa también de obstrucción venosa hepática al igual que las poco frecuentes metástasis de neoplasias testiculares en la aurícula derecha (Sherlock y cols., 1996).

La obstrucción membranosa del segmento suprahepático de la vena cava inferior es otra causa importante del síndrome de Budd-Chiari. Varía desde una fina membrana a una gruesa banda de tejido fibroso. El primer caso descrito se atribuye a Osler en 1879 (Tilanus, 1995). Este cuadro patológico es más frecuente en Japón donde puede afectar a niños, siendo su causa presumiblemente congénita. En adultos la obstrucción membranosa suprahepática podría ser consecuencia de trombosis organizadas, habiéndose descrito como evolución de una trombosis relacionada con el anticoagulante lúpico.

Finalmente, la causa del síndrome de Budd-Chiari es desconocida en un tercio de los casos (Sherlock y cols., 1996).

## **1.C. FISIOPATOLOGIA**

La alteración hemodinámica fundamental que acontece en la HTP es el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal, que puede ser secundario a una obstrucción intrahepática, como en la cirrosis, o extrahepática como ocurre en la trombosis portal. Estos mecanismos inducen un aumento de presión en el territorio portal, lo que comporta el desarrollo de circulación colateral que desvía la sangre portal hacia venas sistémicas, disminuyendo así, en parte, la presión portal (Sherlock y cols., 1996).

En general, la circulación colateral no descomprime con eficacia el sistema portal y el volumen de sangre que deriva es relativamente insignificante. Si se supone que el diámetro transversal de la vena porta es de 2 cm, según la ley de Poiseuille se necesitarían más de 4.000 venas colaterales de 0,5 cm de diámetro para proporcionar un flujo equivalente. Los valores más elevados de presión portal se observan en los pacientes que desarrollan más circulación colateral. Sin embargo, en casos raros, los cortocircuitos espontáneos sí descomprimen eficazmente el sistema portal (Schwartz, 1995).

La resistencia incrementada al flujo portal se ejerce así a dos niveles: en la circulación hepática y en la circulación colateral neoformada (Jaffe y cols., 1996).

El aumento de resistencia al flujo sanguíneo portal conlleva una disminución de la perfusión portal hepática, con lo cual el hígado depende funcionalmente del aporte sanguíneo de la arteria hepática. La menor perfusión portal produce un déficit de factores hepatotróficos, en particular insulina y glucagón que comporta una disminución del tamaño hepático y una menor capacidad de regeneración (Sherlock y cols., 1996).

Ante estos hechos se produce un aumento del flujo sanguíneo en el territorio esplácnico que condiciona una elevación del flujo sanguíneo y de la presión portal. El sistema circulatorio se convierte en hiperdinámico a expensas de un incremento del gasto cardíaco y por vasodilatación arteriolar periférica que afecta especialmente al territorio esplácnico. Sin embargo, el flujo portal real que llega al hígado está disminuido (Sherlock y cols., 1996).

En modelos de HTP crónica el incremento del flujo sanguíneo esplácnico contribuye en un 30-40 % al incremento de la presión portal (Johnson y cols., 1995).

La vasodilatación esplácnica en cirróticos se asocia a activación de vías neurohormonales que estimulan la retención renal de sodio, la expansión del volumen plasmático y finalmente la acumulación de ascitis. El aumento del volumen plasmático contribuye al incremento del flujo sanguíneo portal y de la presión venosa portal (Jaffe y cols., 1996). La vasodilatación periférica produce un descenso del volumen sanguíneo central, es decir, de aquel que genera señales de llenado vascular al actuar sobre los receptores de volumen y los barorreceptores. La hipovolemia central constituye la señal para la retención de sodio que producirá la expansión del volumen plasmático, lo cual asociado al estado circulatorio hiperdinámico, normaliza el llenado incompleto del lecho vascular iniciado por la vasodilatación (Colombato y cols., 1996).

### **1.C.1. CIRCULACION HIPERDINAMICA:**

La circulación portal hiperdinámica es parte de la vasodilatación generalizada presente en la HTP y en la insuficiencia hepática asociada al fallo hepatocelular (Oren y cols., 1995). Este estado hiperdinámico parece reflejar un volumen plasmático efectivo disminuido, secundario a vasodilatación que incrementa la capacidad vascular (Tanoue y

cols., 1996a). El cuadro que acontece ha sido comparado con el estado hiperdinámico circulatorio propio del hipertiroidismo, induciendo incluso a su tratamiento con antitiroideos (Oren y cols., 1995).

El flujo sanguíneo periférico está aumentado (eritema de extremidades, pulsaciones capilares...). El flujo sanguíneo esplácnico también aumenta en tanto que el flujo sanguíneo renal, sobre todo en la corteza, está disminuido. Existe un incremento del volumen minuto cardíaco produciéndose taquicardia, choque de punta y frecuente soplo sistólico de eyección. La presión sanguínea es baja. Las resistencias vasculares periféricas están disminuidas así como la diferencia arteriovenosa de oxígeno. El paciente con cirrosis presenta un consumo de oxígeno disminuido con una oxidación tisular anormal.

La circulación es similar a la que se establece en las fistulas arteriovenosas. Es posible que un gran número de fistulas arteriovenosas presentes normalmente, pero inactivas, se abran como consecuencia de la acción de una sustancia vasodilatadora que aun no se ha identificado (Sherlock y cols., 1996) y que podría ser producida por el hígado insuficiente o no metabolizada por éste, bien por insuficiencia hepática o por by-pass (Jaffe y cols., 1996).

Un segundo mecanismo propuesto para explicar el estado hiperdinámico sería la reducción de la sensibilidad a vasoconstrictores endógenos (Pizcueta y cols., 1990), habiéndose invocado una disminución en la reactividad vascular secundaria a un defecto a nivel del receptor post-vascular (López-Talavera y cols., 1995a). En este sentido se ha demostrado una disminución en el número de receptores mesentéricos de angiotensina II con una disminución de la respuesta del territorio esplácnico al efecto presor de la angiotensina II, lo que puede ser responsable, en parte, de los efectos hemodinámicos de la HTP. La disminución de receptores de angiotensina II puede ser debido al efecto de

vasodilatadores circulantes como óxido nítrico (NO) o PGI<sub>2</sub>. En contraste con la circulación esplácnica, en la circulación portal hay también disminución de receptores de angiotensina II, pero con una respuesta presora aumentada ante la angiotensina II, quizá por hipertrofia de la capa muscular de las venas portales o bien por modulación a nivel post-receptor (Sitzmann y cols., 1995).

La sustancia vasodilatadora causante del síndrome circulatorio hiperdinámico es desconocida, incluso podrían ser varias y poseer distinto efecto en los diferentes lechos vasculares afectados. Han sido implicados los siguientes mediadores:

#### **1.C.1.a. GLUCAGON:**

Glucagón es un vasodilatador cuya concentración plasmática aumenta en la HTP prehepática y en la cirrosis, tanto en animales de experimentación como en la clínica humana. El glucagón aumenta el flujo sanguíneo de la vena ácigos en pacientes con cirrosis (Sherlock y cols., 1996), disminuye la resistencia vascular esplácnica (López-Talavera y cols., 1995a) y reduce la sensibilidad vascular a varios vasoconstrictores como noradrenalina, angiotensina y vasopresina (Pizcueta y cols., 1990).

Sin embargo, glucagón carece de efectos renales, tiene un pequeño efecto sobre el índice cardíaco y afecta mínimamente a las resistencias vasculares sistémicas, por lo que es poco probable que sea el único agente implicado (Sherlock y cols., 1996). El tratamiento con antisuero específico para glucagón no mejora las manifestaciones del síndrome circulatorio hiperdinámico (López-Talavera y cols., 1995a). Es más, en un estudio reciente (Johnson y cols., 1995) no se ha demostrado elevación de sus niveles plasmáticos en animales con hipertensión portal experimental.

### **1.C.1.b. ACIDO GAMMAAMINO BUTIRICO:**

El ácido gammaaminobutírico (GABA) es otro posible candidato a agente inductor del estado circulatorio hiperdinámico. Es un potente neurotransmisor inhibidor sintetizado, además de en el sistema nervioso, en la mucosa intestinal y por bacterias anaerobias en la luz del tubo digestivo. Su aclaramiento se deteriora en enfermedades hepáticas, lo que conlleva la elevación de sus niveles plasmáticos, pudiendo producirse hipotensión arterial (Sherlock y cols., 1996).

El endotelio vascular desempeña un importante papel en la regulación del tono vascular mediante la síntesis de potentes vasoconstrictores (endotelinas) y vasodilatadores (prostaciclina y óxido nítrico entre otros) (Cahill y cols., 1995a).

### **1.C.1.c. OXIDO NITRICO:**

El papel del óxido nítrico (NO) como mediador de la vasodilatación arterial ha atraído mucho interés desde los estudios iniciales de Vallance y Moncada. Sin embargo, que el incremento de producción de NO sea un hecho primario o secundario al aumento del estrés hemodinámico constituye un enigma (Cahill y cols., 1995b).

Descrito inicialmente por Furchgott y Zawadzki como “factor relajante derivado del endotelio” responsable de la dilatación dependiente de la acetilcolina, ésta molécula está implicada en diversos procesos fisiopatológicos como la relajación del músculo liso (vascular, bronquial, intestinal, urinario y uterino), la mediación neuronal (sistema nervioso central y periférico), la defensa inmune, el shock séptico y la aterosclerosis (Sogui y cols., 1995). NO es un gas de corta vida media que se sintetiza a expensas del aminoácido L-arginina por acción de una familia de enzimas, óxido nítrico sintetasas



(NOS), codificadas por diferentes genes. Existen al menos dos tipos de enzimas constitutivas (endotelial y neuronal) y una inducible. La generación de NO por la enzima constitutiva endotelial, también llamada NO sintetasa dependiente del calcio (eNOS ó cNOS) tiene una importante función en la regulación del tono vascular normal. La enzima inducible, también llamada NO sintetasa independiente del calcio (iNOS), se expresa en tejidos diana tras la estimulación con endotoxinas o citoquinas (Cahill y cols., 1995a). La enzima neuronal es también conocida como bcNOS. Los genes que codifican las diferentes NOS descritas se localizan en los cromosomas 7, 17 y 12 respectivamente (Sogni y cols., 1995). Las tres isoformas moleculares de NOS pueden estar presentes en la pared vascular.

eNOS, dependiente también de NADPH, está normalmente presente en el endotelio vascular y produce NO en cortos periodos de tiempo en respuesta a estímulos fisiológicos como el estrés hemodinámico y a vasodilatadores endógenos como la bradiquinina. iNOS es inducida en respuesta a la endotoxina bacteriana y citoquinas, principalmente TNF, en una variedad de tipos celulares que incluyen células endoteliales, hepatocitos y macrófagos (Tanoue y cols., 1996a). Recientemente se ha sugerido inducción de eNOS y de bcNOS por el  $17\beta$  estradiol, pero su importancia está por determinar (Sogni y cols., 1995).

NOS produce la conversión enzimática de L-arginina y oxígeno molecular en L-citrulina y NO (Cahill y cols., 1995a). El NO formado en las células endoteliales difunde en el citosol de las células musculares lisas adyacentes, donde se une a una guanilato ciclasa soluble, lo que produce la estimulación de ésta enzima (Tanoue y cols., 1996a). La estimulación de guanilato ciclasa media un intenso incremento de los niveles intracelulares de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que actúa como segundo mensajero intracelular, logrando así la relajación de las células del músculo liso vascular.

Finalmente, NO en presencia de agua y oxígeno se descompone en productos estables e inactivos de nitratos y nitritos (Cahill y cols., 1995a). Además de los efectos sobre la célula muscular lisa, regulando su tono, NO puede estar implicado en la neuromodulación y la liberación de neuropéptidos, así como en la regulación de la defensa e integridad de las mucosas. En circunstancias normales NO ejerce una acción protectora de las mucosas pero su exceso tiene potencial citotóxico (Tanoue y cols., 1996a). El incremento masivo de la producción de NO puede ejercer efectos nocivos no solo a través del aumento de cGMP sino también mediante la ribosilación de ADP de las proteínas plaquetarias, por inactivación de enzimas mitocondriales hierro-sulfuro o por lesión del DNA (Vara y cols., 1996).

La importancia de NO en el síndrome circulatorio hiperdinámico de la HTP se basa en diferentes observaciones experimentales y clínicas. Diversos estudios hemodinámicos han demostrado que la inhibición de la síntesis de NO con NW-nitro-L-arginina, NG-mono-metil-L-arginina ó NG-L-arginina metil éster atenúa la hipotensión sistémica, la vasodilatación esplácnica y el flujo venoso portal incrementado asociado con la HTP en la rata. Además, con NW-nitro-L-arginina disminuye la hiporreactividad vascular que existe en el estado hiperdinámico tras la administración de vasopresores como norepinefrina, arginina-vasopresina, solución hiperosmolar de cloruro potásico y metoxamina en los vasos mesentéricos (Tanoue y cols., 1996a) y de la cual es responsable NO.

Los mecanismos de hiporrespuesta al CIK son independientes de receptores vasculares, pudiendo excluirse por tanto un defecto en el receptor (Cahill y cols., 1995a), lo que indicaría un defecto a nivel post-receptor (Albillos y cols., 1995a). Esta hipótesis, propuesta por Murray y Paller en 1986, indica que la atenuación en la reactividad vascular frente a diversos vasoconstrictores es el resultado de un deterioro a nivel

post-receptor. La inhibición de la respuesta de los diferentes lechos vasculares puede estar en relación con alteraciones en las vías de transducción intracelular de las señales. Así, Cahill y cols., observaron alteraciones en el sistema Proteínas-G / Adenilciclase / cAMP a nivel vascular (Huang y cols., 1996).

El sistema Adenilciclase / cAMP es uno de los mecanismos bioquímicos intracelulares más importantes que participan en la regulación del tono y de la reactividad vascular, al mediar la respuesta vasodilatadora de varias hormonas como glucagón y prostaciclina (Cahill y cols., 1994).

Las proteínas reguladoras nucleótido-guanina (Proteínas-G) son componentes clave del proceso de transmisión de la señal celular. Proteínas-G son una familia de proteínas de la membrana celular que unen receptores de la superficie celular con sistemas intracelulares de segundos mensajeros como Adenilciclase y Fosfolipasa C (Cahill y cols., 1994) y canales de  $K^+$  y  $Ca^{2+}$  (Hou y cols., 1997). La generación de cAMP por Adenilciclase depende de un control dual de receptores acoplados a Proteínas-G, denominados Proteínas-Gs, que actúan acoplando receptores estimuladores de Adenilciclase, y Proteínas-Gi que acoplan receptores inhibidores (Cahill y cols., 1994). Igualmente, Proteínas-Gs estimulan los canales de  $Ca^{2+}$  en tanto que Proteínas-Gi activan la apertura de canales de  $K^+$  (Hou y cols., 1997).

En animales con hipertensión portal experimental se ha demostrado un incremento de cAMP en células musculares lisas de la vena porta y de paredes arteriales y en plaquetas. De la misma forma se ha demostrado un descenso de  $Ca^{2+}$  citosólico en las células musculares lisas. Las concentraciones de  $Ca^{2+}$  citosólico se correlacionan con la tensión de la pared vascular y por tanto, con las resistencias periféricas y la hemodinámica sistémica (Huang y cols., 1996).

Al estudiar el sistema Proteínas-G / Adenilciclase / cAMP se observa en animales con hipertensión portal un incremento de la actividad Adenilciclase en la vena porta, con un descenso de la misma en la aorta y en la arteria mesentérica, simultáneamente con un cambio en la actividad funcional de Proteínas-Gi que aumenta en la pared de la aorta y de la arteria mesentérica superior junto con un descenso de su actividad en la vena porta (Cahill y cols., 1994). Estos hallazgos precisan de ulteriores estudios para su correcta valoración (Huang y cols., 1996).

La activación de Proteínas-Gi por diversos agonistas de receptores de las células del endotelio puede inducir una relajación eNOS dependiente. La expresión de Proteínas-Gi en vasos con hipertensión portal puede representar un importante mecanismo etiológico de la exagerada relajación NO dependiente, pero el significado de ésta actividad alterada de Proteínas-Gi y su relación con el NO está aún por resolver (Hou y cols., 1997).

NO puede ser importante en la modulación de la resistencia vascular y en la respuesta presora en el sistema venoso portal, pero también interviene en el desarrollo de colaterales del sistema portal. La inhibición de su síntesis reduce la formación de colaterales portosistémicas aun sin que se modifique la presión portal en la rata (Tanoue y cols., 1996a).

En la HTP se ha comprobado un aumento de actividad de cNOS en la arteria mesentérica superior y en la aorta torácica, pero no en la vena porta, con aumento de los niveles de cGMP en la pared arterial, así como un incremento de los niveles plasmáticos de nitritos (Cahill y cols., 1995a). En pacientes con cirrosis se ha relacionado el estado circulatorio hiperdinámico con un aumento de los niveles plasmáticos de nitratos y nitritos (Albillos y cols., 1995a) y con un aumento del nivel de NO en el aire espirado (Sogni y cols., 1995).

El efecto vascular de NO puede ser modulado por la concentración de hemoglobina. Al ser altamente difusible, NO puede unirse con la hemoglobina intracelular para formar metahemoglobina o hemoglobina nitrosilada, dependiendo de la oxigenación de la hemoglobina. De esta forma, la hemoglobina puede modular las acciones biológicas de NO. En modelos experimentales de HTP se ha podido atenuar el estado hiperdinámico circulatorio mediante el incremento del volumen de células rojas y de la concentración de hemoglobina tras el tratamiento con eritropoyetina (Casadevall y cols., 1996).

Sin embargo, los niveles de iNOS no se elevan en un modelo experimental de HTP a los siete días de evolución aunque los autores admiten la posibilidad de que esto ocurra en una fase precoz por translocación bacteriana intestinal dado que ésta promueve un incremento en los niveles de factores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), que actuaría como un poderoso estímulo de iNOS (Fernández y cols., 1995). Por el contrario, otros autores sí encuentran elevación de iNOS en la musculatura vascular en segmentos arteriales desnudos de endotelio (Michielsen y cols., 1995a); la expresión incrementada tanto de cNOS como de iNOS contribuye a la circulación hiperdinámica (Tanoue y cols., 1996a). Los niveles de ambas formas de NOS, pero especialmente de iNOS, también se han encontrado elevados en biopsias de mucosa gástrica de pacientes con gastropatía hipertensiva portal (El-Newihi y cols., 1996).

El aumento de NO puede producirse por la acción de citoquinas, como TNF, activadas por endotoxinas. La endotoxina es un potente inductor de NOS, pero sus niveles son indetectables en algunos modelos de HTP, por lo que se postula un papel para TNF como inductor de NOS (Cahill y cols., 1995a). En pacientes cirróticos los niveles de nitratos y nitritos se han relacionado con la endotoxemia. El tratamiento con colistina, que disminuye el nivel de endotoxemia, se corresponde con un descenso de estas sustancias, producto de la metabolización de NO. El marcado incremento de NOS,

especialmente de iNOS, que se encuentra en biopsias de mucosa gástrica de pacientes cirróticos con severa gastropatía hipertensiva es compatible con el concepto de que la endotoxemia es un factor desencadenante de la producción de NO (El-Newihi y cols., 1996)

Sin embargo, existe la posibilidad de que el aumento de la síntesis de NO que se encuentra en la circulación hiperdinámica de la HTP sea un fenómeno secundario al aumento del flujo sanguíneo, el cual activaría cNOS, permaneciendo por tanto el factor iniciador del síndrome circulatorio hiperdinámico aún por identificar.

NO eleva las concentraciones de GMP cíclico en plaquetas humanas y disminuye la concentración de calcio citosólico plaquetario, fenómeno asociado con una disminución del tono del músculo liso vascular que se correlaciona con la presión arterial y los cambios hemodinámicos periféricos observados en la circulación hemodinámica portal (Albillos y cols., 1995a; López-Talavera y cols., 1995a).

Los estudios realizados con inhibidores de NO como agentes terapéuticos en la clínica humana han sido contradictorios. Los agentes actualmente disponibles inhiben todas las isoformas de NOS y bloquean tanto las vías patológicas como las fisiológicas. El desarrollo de inhibidores específicos de las distintas isoenzimas puede mejorar estos resultados preliminares (Sogni y cols., 1995).

Otro dato a favor de que NO actúe como agente desencadenante del síndrome hiperdinámico es que ésta situación hemodinámica puede reproducirse mediante infusión de L-arginina en animales control o sujetos sanos. Los nitratos orgánicos producen vasodilatación arterial y pueden promover un síndrome hiperdinámico, pero su efecto no es completamente comparable al de NO debido a su actividad más marcada en los vasos

venosos de capacitancia. Finalmente, la molsidomina, donante de NO, produce vasodilatación sistémica con aumento del índice cardíaco y reducción de la presión portal (Sogni y cols., 1995).

Con todo, el papel real de NO está aún en valoración. En recientes estudios experimentales se ha comprobado que la HTP produce una disrupción de las vías nerviosas nitrérgicas en la pared venosa mesentérica, lo que induce una reducción de la sensibilidad de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos y una hipersensibilidad a NO exógeno por un mecanismo de denervación (Martínez - Cuesta y cols., 1996).

La utilización a largo plazo de inhibidores de la biosíntesis de NO retrasa pero no evita la vasodilatación esplácnica, lo que sugiere la participación de algún otro factor como podría ser un aumento en la producción de prostaciclina cuya liberación se incrementa con la inhibición de NO (García-Pagan y cols., 1994).

Que NO es fundamental en el síndrome circulatorio hiperdinámico se ha confirmado en recientes estudios experimentales en los que se utiliza una derivación de sangre portal a la vena cava inferior mediante el uso de una bomba electrónica de flujo unidireccional. El establecimiento de ésta derivación en los animales control causa vasodilatación sistémica inmediata con reducción de las resistencias periféricas, empeorando el síndrome circulatorio previamente existente en los animales con HTP por ligadura-estenosis de la vena porta. Esta respuesta fue totalmente evitada mediante la inhibición de NO (Bernadich y cols., 1997).

Estudios experimentales en los que se realiza la denudación endotelial de la arteria mesentérica superior confirman que el endotelio vascular es el mediador más importante de la inhibición de la respuesta a vasoconstrictores que se produce en la HTP, y que la

inhibición de la síntesis de NO previene dicha inhibición. Los hallazgos inmunohistoquímicos sugieren que eNOS es responsable de la producción de NO en la HTP pero no se puede excluir un papel para iNOS (Atucha y cols., 1996).

La reciente clonación de las isoformas de NOS humana puede ayudar a responder las preguntas acerca del papel de NO en la génesis de la circulación hiperdinámica en la HTP y permitir por tanto el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas (Sogni y cols., 1995).

#### **1.C.1.d. PROSTAGLANDINAS:**

Las prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> ejercen una acción vasodilatadora y se liberan en la vena porta de los pacientes con hepatopatía, pudiendo desempeñar cierto papel en el síndrome hiperdinámico circulatorio (Sherlock y cols., 1996). Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) es un factor endotelial cuya concentración aumenta en la HTP. El bloqueo de la ciclooxigenasa, enzima que induce su síntesis, mediante la administración de indometacina, mejora el cuadro hiperdinámico que existe en pacientes con cirrosis (López-Talavera y cols., 1995a).

Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) es un potente vasodilatador endógeno sintetizado por el endotelio vascular, que puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de las anomalías circulatorias asociadas a la HTP. Los niveles séricos de 6-ceto-PGF<sub>1α</sub> un metabolito estable de PGI<sub>2</sub>, se han encontrado aumentados en animales con HTP y en pacientes con cirrosis. Más aún, la administración de indometacina, inhibidor de la ciclooxigenasa, puede atenuar la circulación hiperdinámica y la respuesta vascular disminuida a los vasoconstrictores. Un aumento en la producción de PGI<sub>2</sub> puede ser secundario al incremento en la actividad de la enzima ciclooxigenasa constitutiva (COX-1) o bien a la expresión de la recientemente descrita ciclooxigenasa inducible



(COX-2). Es de interés que la actividad de cNOS y de COX-1 puede ser estimulada por los mismos factores fisicoquímicos, como el estrés hemodinámico y los neuropéptidos, en tanto que la expresión de las isoenzimas inducibles puede ser activada por agentes proinflamatorios como endotoxina y citoquinas.

PGI<sub>2</sub> produce relajación del músculo liso vascular por diferentes mecanismos que NO. PGI<sub>2</sub> activa la adenilato ciclasa e incrementa los niveles intracelulares de 3'5' monofosfato cíclico. Ambos sistemas vasodilatadores, actuando sinérgicamente, contribuyen al síndrome hiperdinámico como se deduce del hecho de que si se bloquea la vía COX previamente al desarrollo de la HTP, se obtiene un aumento de la actividad vasodilatadora NO dependiente. Sin embargo, la inhibición combinada de COX y de NOS no revierte completamente las alteraciones hemodinámicas propias del síndrome circulatorio hiperdinámico, lo que sugiere que otras sustancias vasodilatadoras pueden estar implicadas (Fernández y cols., 1996).

#### **1.C.1.e. ENDOTELINAS:**

Las endotelinas (ET) son una familia de tres péptidos de 21 aminoácidos relacionados entre sí (ET-1, ET-2, ET-3) que son sintetizados por varios tipos de células en diversos tejidos. Estos mediadores inducen numerosas acciones fisiológicas, entre las que destacan sus efectos cardiovasculares, siendo los vasoconstrictores más potentes conocidos (Saló y cols., 1995). ET-1 se ha detectado en vasos sanguíneos, corazón, pulmón, páncreas, bazo, intestino, riñón, hipófisis posterior y neuronas cerebrales. Las células endoteliales representan el lugar fundamental de producción de ET-1. ET-3 está presente en el sistema nervioso central, hipófisis, pulmón, páncreas, intestino y bazo, pero no en las células endoteliales (Bernardi y cols., 1996). ET-2 no se detecta en plasma humano. Las ET funcionan como hormonas autocrinas o paracrinas por interacción con

receptores específicos locales, localizados en el sitio de su síntesis o en su proximidad, pero una pequeña fracción es liberada a la circulación general donde puede ser medida por radioinmunoensayo. El endotelio vascular es el lugar fundamental de su síntesis e interaccionan con otras sustancias endógenas vasoactivas, por lo que se ha pensado que las ET intervienen en la regulación de la función circulatoria (Saló y cols., 1995).

Las células vasculares endoteliales generan continuamente ET por una vía constitutiva que puede activarse por diversos estímulos. Una vez sintetizadas, son liberadas dentro del espacio intersticial vascular. La interacción entre ET y el receptor A de ET (ET<sub>A</sub>), localizado en la membrana de las células musculares lisas vasculares, incrementa el calcio intracelular e induce vasoconstricción prolongada. La interacción entre ET y el receptor B de ET (ET<sub>B</sub>), localizado en la membrana de las células vasculares endoteliales, incrementa la liberación de NO y prostaciclina, mecanismo que atenúa pero no previene el efecto vasoconstrictor, que es más potente y prolongado para ET-1, la cual tiene mayor afinidad para el receptor ET<sub>A</sub>. Tanto ET-1 como ET-3 tienen similar afinidad por el receptor ET<sub>B</sub>. Hay también evidencias de liberación de ET por medio de gránulos de secreción, habiéndose demostrado vesículas secretorias de ET en la hipófisis posterior de la rata, desde donde son liberadas en respuesta a cambios en el volumen extracelular y la osmolaridad. Las ET son rápidamente aclaradas de la circulación, principalmente en el pulmón, siendo su vida media menor de un minuto (Saló y cols., 1995).

Hay diversas conexiones entre las ET y el sistema neurohumoral vasoactivo. Las ET incrementan la secreción de renina, aldosterona, catecolaminas, hormona antidiurética y péptido natriurético atrial y potencian el efecto vasoconstrictor de norepinefrina y de angiotensina II. Así mismo, la hormona antidiurética y angiotensina II estimulan la

producción de ET, en tanto que NO y péptido natriurético atrial inhiben su producción (Saló y cols., 1995).

Los niveles plasmáticos de ET, en particular de ET-1 y ET-3, están marcadamente elevados en pacientes con cirrosis y ascitis. El mecanismo de su incremento es desconocido, pero se ha sugerido que puede ser consecuencia de una respuesta compensatoria a la hipovolemia efectiva que presentan estos pacientes. Se ha propuesto la hipótesis de que la endotoxemia sistémica que presentan los pacientes con cirrosis severa puede ser el origen de su elevación, puesto que la endotoxina y las citoquinas liberadas secundariamente, en particular TNF e IL-1, producen un marcado incremento de la producción de ET por las células endoteliales y los macrófagos (Saló y cols., 1995). Sin embargo, se ha descrito una disminución de los niveles plasmáticos de ET en modelos experimentales de HTP en la rata (Günel y cols., 1996).

ET-1 reduce la filtración glomerular por vasoconstricción de la microcirculación renal y por contracción de las células mesangiales, lo que puede influir en la disminución de la perfusión renal que acontece en la cirrosis grave (Bernardi y cols., 1996).

En experimentación animal el efecto de las ET depende de la dosis administrada. Si las dosis son elevadas, tras una vasodilatación transitoria que se cree debida a la liberación de NO y PGI<sub>2</sub>, ocurre vasoconstricción mantenidas. Sin embargo, con dosis bajas se produce una vasodilatación continua, en particular con ET-3. Se aprecia una relación inversa entre la concentración plasmática de ET-3 y la presión arterial media o la resistencia vascular periférica, lo que sugiere que ET-3 podría estar implicada en la patogénesis de las anomalías circulatorias de la cirrosis (Bernardi y cols., 1996).

Las ET también contribuyen al incremento de la resistencia portal, mediante un intenso efecto constrictor sinusoidal, que es solo parcialmente antagonizado por NO (Pannen y cols., 1995).

#### **1.C.1.f. PEPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA:**

Recientemente se ha demostrado un incremento en las concentraciones séricas de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la cirrosis. CGRP es el neuropéptido vasodilatador más potente conocido. Los niveles circulantes elevados de CGRP, presentes en la cirrosis y que son directamente proporcionales a su gravedad, contribuyen en parte importante a la hemodinámica sistémica anormal al asociarse con un descenso de la resistencia vascular sistémica y del volumen sanguíneo central, con aumento del volumen sanguíneo no central y acortamiento del tiempo de circulación central. Todo esto comporta una alteración de la homeostasis de agua y sodio por activación de receptores de volumen y reflejos barorreceptores (Møller y cols., 1996). La causa del incremento sérico de CGRP no parece estar relacionada con una disminución en su degradación, sino con una intensa liberación del mismo al plasma. Además de CGRP otras sustancias vasodilatadoras como glucagón, péptido natriurético atrial, prostaglandinas y el sistema caliceína-quinina han sido implicados en el estado circulatorio hiperdinámico de la HTP.

#### **1.C.1.g. PEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL:**

La inhibición de la síntesis de NO produce una estimulación de guanilato ciclasa soluble, lo que a su vez induce un incremento de la sensibilidad de la célula muscular lisa vascular al efecto de otros vasodilatadores que actúan a través de su estimulación como el péptido natriurético atrial (ANP) (García-Pagan y cols., 1994).

El péptido natriurético atrial (ANP) es una hormona de 28 aminoácidos importante en la homeostasis de sodio y agua y que tiene propiedades vasodilatadoras. Se produce en gran cantidad en las aurículas cardíacas y, en menor cantidad, en ventrículos y otros tejidos. Estimulan su producción la tensión de la pared cardíaca, glucocorticoides y prostaglandinas. Su efecto se produce por estimulación de receptores específicos de membrana, habiéndose identificado tres tipos diferentes, dos de los cuales contienen actividad guanilato ciclasa en su región intracitoplásmica y cuya activación incrementa el cGMP intracelular. Estos receptores se han demostrado en múltiples tejidos incluyendo glomérulo renal, tubos colectores medulares y vasos arteriales sistémicos y espláncnicos (Jonas y cols., 1992).

La producción de cGMP es secundaria tanto a NO como a péptidos natriuréticos, de forma que cada uno de ellos contribuye aproximadamente al 50% de su liberación basal. Además del péptido natriurético atrial, otros péptidos natriuréticos circulantes pueden contribuir a la producción de cGMP, como son el péptido natriurético cerebral (BNP), que se produce fundamentalmente en los ventrículos cardíacos y cuyos niveles se encuentran elevados en pacientes con cirrosis y ascitis causando vasodilatación periférica y natriuresis, y el péptido natriurético tipo-C. La producción de BNP por los cardiomiocitos es también estimulada por endotelina-1 (Fernández-Rodríguez y cols., 1997).

Los resultados encontrados en modelos experimentales de HTP, bien aislada o asociada a cirrosis, respecto de la síntesis y los niveles plasmáticos de ANP han sido contradictorios. Se ha demostrado un aumento de densidad de los receptores de membrana glomerulares pero con una disminución de su afinidad, por lo que los niveles de cGMP inducidos por la estimulación con ANP no varían. El papel de ANP en la HTP

parece cuando menos contradictorio y puede ser secundario a los cambios existentes en el volumen plasmático y en la presión arterial sistémica (Jonas y cols. 1992).

En la actualidad la atención se ha desplazado al TNF y al recientemente descrito como potente vasodilatador, el péptido adrenomedulina. Es muy probable que el efecto neto sobre la circulación del paciente con HTP se deba a una actuación en conjunto de todas estas sustancias vasodilatadoras (Møller y cols., 1996).

#### **1.C.1.h. SUBSTANCIA P:**

La sustancia P es un vasodilatador humoral endotelio-dependiente que puede contribuir de forma importante a la alteración circulatoria de la insuficiencia hepática avanzada. Se ha propuesto que este péptido causa vasodilatación a través de la vía L-arginina / NO estimulando la síntesis o la liberación de NO por el endotelio mediante la activación de cNOS. Sin embargo, es improbable que este péptido desempeñe en solitario un papel fundamental en la excesiva producción de cGMP, aunque su participación de forma sinérgica con otras hormonas no puede ser descartada (Fernández-Rodríguez y cols., 1997)

#### **1.C.1.i. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA:**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es una citoquina sintetizada por las células macrófago-linfocitarias activadas por endotoxina bacteriana, lesión tisular o células tumorales. TNF es un mediador de angiogénesis y está implicado en la respuesta inmune a la sepsis y a las neoplasias. Incrementa la permeabilidad vascular, aumenta la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular promoviendo su migración a los sitios de lesión e inflamación y causa lesión metabólica y estructural a las células del endotelio vascular

tras unirse a receptores específicos de la membrana celular endotelial. Además, TNF estimula la liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), de factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), interleuquina 1, factor activador plaquetario (PAF) y óxido nítrico (NO) (López-Talavera y cols., 1995b).

TNF es el principal mediador de la hiperlipidemia que ocurre en la infección. Junto con IL-1, TNF estimula la lipogénesis hepática en la rata *in vivo*. Estas dos citoquinas causan incremento plasmático de ácidos grasos libres y de triacilglicerol (Vara y cols., 1994a) asociado a un descenso de la actividad de lipoprotein-lipasa (Vara y cols., 1994b). En la respuesta inflamatoria sistémica que acontece en la infección IL-1 y TNF estimulan la síntesis de proteínas de fase aguda, en tanto que simultáneamente disminuyen la síntesis de otras proteínas por el hígado. TNF induce también un incremento de los niveles circulantes de hormonas de estrés como las catecolaminas (Vara y cols., 1994a). Estas citoquinas pueden actuar modificando directamente las células diana o bien por estimulación de la síntesis de segundos mediadores tales como otras citoquinas, metabolitos del ácido araquidónico, nucleótidos cíclicos o radicales libres de oxígeno (Vara y cols., 1994b).

TNF es capaz de producir una marcada vasodilatación y un estado hiperdinámico tras la activación de la síntesis de NO, mediante la estimulación de la enzima inducible iNOS, pero también mediante el aumento de la actividad de cNOS al incrementar la síntesis de uno de los cofactores de ésta enzima constitutiva, la tetrahidrobiopterina. También puede modular la respuesta vascular mediante mecanismos independientes de NO como son la elevación de las concentraciones plasmáticas de CGRP, vasodilatador independiente de GMP cíclico, o la activación de canales de potasio dependientes de ATP en la célula muscular lisa (López-Talavera y cols., 1995b). La hipotensión ocasionada por TNF es revertida mediante la inhibición de la síntesis de NO, sugiriendo

por tanto que NO es el principal mediador de la hipotensión inducida por TNF (López-Talavera y cols., 1996).

La mayor parte de TNF es aclarado de la circulación por el riñón en forma de complejo TNF-receptor tras unirse a receptores tisulares. Los niveles plasmáticos de TNF están significativamente elevados en ratas con HTP. En pacientes con cirrosis los niveles plasmáticos y la producción espontánea de TNF por las células sanguíneas mononucleares están significativamente elevados, habiéndose demostrado igualmente un aumento de la síntesis de TNF por parte de los monocitos como respuesta a su estimulación con endotoxina (Panés y cols., 1996).

La elevación de TNF se ha relacionado con el incremento en la expresión en la célula endotelial de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), glicoproteína perteneciente a la familia de las moléculas de adhesión que promueven el reclutamiento leucocitario y la lesión tisular, lo que podría explicar la predisposición de los pacientes con HTP a sufrir complicaciones de tipo séptico (Panés y cols., 1996).

Otro dato a favor del papel desempeñado por TNF en el desarrollo del síndrome circulatorio hiperdinámico procede de la observación de que el tratamiento con anticuerpos policlonales específicos anti-TNF evita el desarrollo de los cambios hiperdinámicos propios de la HTP en el animal de experimentación (López-Talavera y cols., 1995b).

En un estudio experimental reciente el tratamiento con talidomida, inhibidor selectivo de la producción de TNF, produce una mejoría del síndrome circulatorio hiperdinámico. La talidomida, además de su acción sobre otros parámetros de la respuesta inmune, suprime la producción de TNF sin alterar la síntesis de otras



citoquinas derivadas de monocitos ya que acelera selectivamente la degradación del RNA mensajero que transcribe TNF, por lo que disminuye la cantidad total de proteína TNF. Así, el tratamiento con talidomida produce una disminución de los niveles plasmáticos de TNF, un aumento de la presión arterial media y de la resistencia vascular sistémica, con un descenso del índice cardiaco, de la presión portal y de la excreción urinaria de nitratos y nitritos, todo lo cual sugiere que tanto TNF como NO están implicados en el desarrollo de la HTP (López-Talavera y cols., 1996).

La HTP promueve la translocación bacteriana a los ganglios linfáticos mesentéricos, desde donde las bacterias pueden invadir la sangre u otros órganos. Sin embargo, es posible que las células mononucleares puedan ser activadas en los ganglios linfáticos sin que llegue a detectarse endotoxina circulante (López-Talavera y cols., 1995b).

#### **1.C.1.j. TRANSLOCACION BACTERIANA:**

La mucosa del tracto gastrointestinal actúa como barrera contra las bacterias lumbinales y sus productos pero, en ciertas circunstancias, puede perderse este efecto protector, permitiéndose la translocación bacteriana a través de la pared intestinal. Como consecuencia las bacterias pueden migrar a los ganglios linfáticos mesentéricos y a la circulación sistémica pudiendo iniciarse una infección clínica manifiesta. Se han identificado tres mecanismos principales que pueden promover la translocación bacteriana: alteración de la flora intestinal normal con sobrecrecimiento bacteriano secundario, inmunosupresión del huésped y lesión estructural de la mucosa intestinal. En la HTP se produce una alteración en la motilidad del intestino delgado que predispone al sobrecrecimiento bacteriano. Se ha demostrado también en el paciente cirrótico una alteración evidente de la inmunidad. En ratas con HTP aumenta la incidencia de translocación bacteriana en los nódulos linfáticos mesentéricos y en la sangre. Por

añadidura, la inducción de shock hemorrágico produce un rápido incremento de translocación a los nódulos linfáticos mesentéricos. Este fenómeno es similar a lo que ocurre en los enfermos cirróticos cuando sufren una hemorragia por ruptura de varices esofágicas (Sorell y cols., 1993).

La HTP se asocia con anomalías significativas en la función de la mucosa intestinal, que presenta una gastroenteropatía congestiva. Se ha propuesto que ésta alteración mucosa se debe a shunt de la sangre desde la mucosa a la submucosa, con la consiguiente isquemia de la mucosa, lo que es de particular interés dado que la isquemia mucosa parece ser la clave en la fisiopatología de la translocación. Tanto en HTP en la rata como en el ser humano se ha demostrado una alteración de la función mucosa intestinal con disminución de la absorción de agua, sodio, cloruros y D-xilosa, unido a una mayor permeabilidad intestinal. Estos hallazgos pueden ser relevantes también en la fisiopatología de los síndromes sépticos propios de los pacientes cirróticos como la peritonitis bacteriana espontánea y la septicemia por Gram (-) (Sorell y cols., 1993).

La HTP, además de las alteraciones funcionales de la pared intestinal descritas previamente, produce alteraciones estructurales con anomalías de la mucosa caracterizadas por congestión vascular, edema e isquemia que conllevan la disrupción de la barrera mucosa intestinal (García-Tsao y cols., 1993). Estas alteraciones intestinales aparecen precozmente a nivel cecal. Se ha confirmado el paso de bacterias a través de las paredes intestinales que llegan a la submucosa, paso necesario para que la infección de los ganglios linfáticos se produzca, e incluso hasta la proximidad de la serosa, lo que podría conllevar la infección directa del líquido ascítico (García-Tsao y cols., 1995).

La translocación bacteriana a los ganglios linfáticos mesentéricos ha sido demostrada en modelos experimentales de HTP prehepática en un 92% de los animales durante la

fase aguda, pero desciende a un 20% en una fase crónica de su evolución (García-Tsao y cols., 1993). En un modelo de cirrosis experimental por inhalación de tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) se produce un aumento de la translocación bacteriana solo en presencia de ascitis (García-Tsao y cols., 1995). Las diferencias encontradas entre los diversos modelos experimentales y las distintas fases evolutivas podrían explicarse quizá por el diferente grado de HTP alcanzada.

La disfunción intestinal que comporta la HTP puede desempeñar a su vez un importante papel en la patogénesis del síndrome circulatorio hiperdinámico. Se especula que la translocación bacteriana induce la liberación de  $\text{TNF}\alpha$  desde los monocitos de los ganglios linfáticos mesentéricos, quizá vía liberación de endotoxina. De esta manera, la translocación bacteriana no solo predispone a la sepsis, sino que también perpetuaría la HTP y quizá complete un círculo vicioso establecido entre HTP, estasis intestinal, translocación bacteriana, bacteriemia portal e HTP (Quigley, 1996).

#### **1.C.1.k. ENDOTOXEMIA:**

La implicación de la endotoxemia en el síndrome hiperdinámico circulatorio propio de la HTP fue propuesto por Vallance y Moncada al sugerir que la endotoxina aumenta la expresión de iNOS en los vasos sanguíneos periféricos, lo que resulta en un incremento de la liberación de NO y en la producción del síndrome circulatorio hiperdinámico asociado con la cirrosis (Guarner y cols., 1993).

La liberación de endotoxina desde el intestino y su aclaramiento por el hígado son procesos fisiológicos normales. La eliminación hepática de endotoxina parece ser un proceso en dos tiempos: primero las células de Kupffer modifican la endotoxina

fragmentándola en polisacáridos, que son sometidos posteriormente a deacilación por los hepatocitos (Lin y cols., 1995).

Se ha demostrado un aumento de las concentraciones de endotoxina en sangre hepática, portal y periférica en pacientes cirróticos, lo que puede ser atribuido a la disfunción del sistema reticuloendotelial hepático y a la derivación sanguínea portosistémica. Los niveles incrementados de endotoxina en sangre periférica muestran una correlación positiva con la concentración de nitratos y nitritos. En particular, los pacientes con ascitis y fallo funcional renal tienen niveles elevados de endotoxina circulante. El tratamiento con colistina, antibiótico no absorbible con actividad antiendotoxina, reduce significativamente los niveles de ésta así como los de nitritos y nitratos séricos, lo que apoya la hipótesis de la inducción de NOS por la endotoxina (Guarner y cols., 1993).

Por el contrario, otros autores no encuentran un aumento de los niveles sanguíneos de endotoxina ni de  $\text{TNF}\alpha$  en la aurícula derecha en pacientes con cirrosis compensada (LeMoine y cols., 1995). Para Lin y cols. la influencia de la endotoxina en el desarrollo del síndrome circulatorio hiperdinámico es controvertido, indicando que la prevalencia de endotoxemia en sangre periférica de pacientes con cirrosis oscila entre 0 y 92% en los diferentes estudios, lo que es atribuido a diferencias en la metodología empleada, así como en la etiología y en la severidad de la enfermedad hepática subyacente, en la extensión del shunt portosistémico y en el deterioro del sistema reticuloendotelial. Para estos autores, los niveles plasmáticos de endotoxina aumentan progresivamente en relación con la severidad de la disfunción hepática. El factor que parece tener mayor relación con el aumento plasmático de los niveles de endotoxina es la progresión del fallo hepático más que la presencia de shunt portosistémico o de HTP. Los pacientes con más alto nivel de endotoxemia presentan una disminución significativa de la resistencia

vascular sistémica y un aumento del índice cardíaco, lo que sugiere la implicación de la endotoxina en la génesis de la circulación hiperdinámica propia de los pacientes cirróticos (Lin y cols., 1995).

### **1.C.2. FACTOR NEUROLOGICO:**

Como explicación del síndrome circulatorio hiperdinámico, junto a la hipótesis más aceptada del factor humoral, algunos autores han señalado un posible factor neurológico, sugerido por la anormal regulación adrenérgica de la circulación presente en el síndrome hiperdinámico. Un déficit en los mecanismos de control neurales podría contribuir al mantenimiento de la HTP y/o del síndrome hipercinético.

La contribución de la inervación primaria aferente en la génesis del síndrome hipercinético se ha confirmado al demostrarse que el tratamiento con capsaicina bloquea la vasodilatación generalizada que existe en ratas cirróticas o con HTP prehepática. La capsaicina es una neurotoxina que produce la denervación selectiva de una población heterogénea de nervios primarios aferentes en tanto que las fibras eferentes simpáticas y parasimpáticas no son afectadas. Secundariamente a los cambios en los aferentes primarios puede haber alteraciones en vías neurales espinales, supraespinales y centrales que pueden contribuir en alguno de los efectos de la capsaicina. El estímulo de los nervios aferentes sensibles a capsaicina puede ser la misma HTP y la congestión venosa hepática que incrementan la actividad en los nervios hepáticos. Igualmente podría ser consecuencia de la congestión venosa del intestino, o quizá de la presencia de colaterales portosistémicas; otro posible mecanismo mediante el cual los nervios sensibles a capsaicina podrían ejercer su efecto local es a través de CGRP y de la sustancia P (Lee y cols., 1993).

La hipótesis según la cual un mecanismo de control neural alterado, especialmente una anormal regulación simpática de la circulación, pudiera tener gran importancia en la génesis de la circulación hiperdinámica asociada con la HTP, ha sido sugerida también por Imamura y cols., tras el estudio de un modelo experimental de trasplante ortotópico de hígado en la rata en el cual se genera una HTP al utilizar cuffs para la anastomosis de la vena porta (Imamura y cols., 1997).

### **1.C.3. RESISTENCIA AL FLUJO SANGUÍNEO:**

El hecho de que la resistencia incrementada al flujo sanguíneo, tanto a nivel hepático como a nivel de los vasos colaterales, pueda ser parcialmente modificada por agentes vasoactivos, parece indicar que la naturaleza del obstáculo es, al menos en parte, de tipo funcional. (Jaffe y cols., 1996).

A nivel de los vasos colaterales se puede lograr una disminución de la resistencia al flujo sanguíneo con la administración de estrógeno-progestágenos que producen una intensa disminución de la presión portal (Pánes y cols., 1994).

En la cirrosis se ha demostrado una hiperactividad del sistema nervioso simpático en la regulación del flujo portal hepático, lo que ha dado como resultado el tratamiento con fármacos bloqueantes adrenérgicos  $\alpha$  como el Prazosin, que disminuye la presión portal, incrementa el flujo sanguíneo hepático y mejora la función hepática al reducir la resistencia hepática sinusoidal. Sin embargo, la administración de Prazosin cursa con hipotensión arterial y efectos adversos en la función renal con aumento de la retención de sodio (Albillos y cols., 1995b).

Ketanserina, un agente inhibidor de la 5-hidroxitriptamina o serotonina que produce vasoconstricción en el sistema venoso portal, induce también la disminución de la presión portal (Sherlock y cols., 1996).

Por otro lado, en la pared de las venas mesentéricas la HTP parece producir la disrupción de la actividad de los nervios nitrérgicos (productores de NO), lo que conlleva una disminución local de la síntesis de NO con un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo, dada la participación del NO en los efectos de vasorrelajación mediados por la estimulación de los receptores  $\beta_2$  a éste nivel. Este planteamiento es el fundamento de la utilización de dadores de NO como la S-nitroso-N-acetil penicilamina (SNAP) en el tratamiento del síndrome circulatorio hiperdinámico (Martínez-Cuesta y cols., 1996).

## 1.D. SISTEMA VENOSO PORTAL

La circulación portal forma parte de la circulación esplácnica, definiéndose el territorio esplácnico como aquella zona de la anatomía que está vascularizada por la sangre procedente del tronco celiaco y de las arterias mesentéricas. La circulación portal tiene un doble sistema capilar, intestinal y hepático. El sistema hepático, a su vez, posee una vascularización doble: la vena porta con baja presión de perfusión y la arteria hepática, con presión de perfusión sistémica, uniéndose ambos sistemas a nivel de los sinusoides hepáticos (Duran, 1993).

La vena porta, con una longitud de unos 5,5-8 cm (Sherlock y cols., 1996), está constituida por la confluencia, a nivel de la segunda vértebra lumbar, del tronco esplenomesaraico y la vena mesentérica superior (FIGURA 7), aunque en ocasiones la vena mesentérica inferior se une en triada a la vena mesentérica superior y a la vena esplénica.

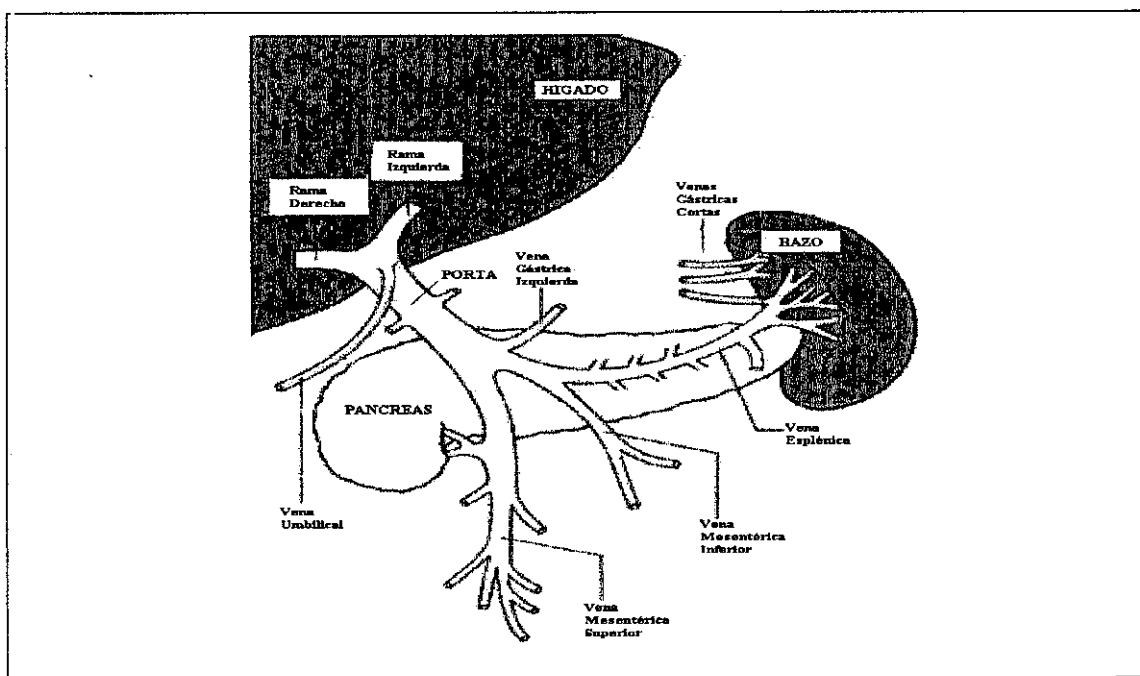


Fig. 7. Anatomía del sistema venoso portal. (Tomado de Sherlock S. Enfermedades del Hígado y Vías Biliares, 1996)



Desde su inicio, posteromedial con respecto al istmo del páncreas, la vena porta asciende tras la segunda porción duodenal y alcanza el ligamento hepatoduodenal, donde se sitúa entre el conducto biliar y la arteria hepática, para finalmente alcanzar la porta hépatis (Moreno, 1994).

La vena porta sigue una distribución intrahepática segmentaria acompañando a la arteria hepática. No existe un patrón constante de distribución del flujo portal al hígado, en contraste con lo supuesto en ocasiones (sangre esplénica hacia el lóbulo izquierdo, sangre mesentérica superior hacia el derecho). En el interior de la vena porta el flujo es probablemente laminar más que turbulento (Sherlock y cols., 1996).

Las venas que drenan en la vena porta son :

#### **1.D.1. Vena esplénica:**

La vena esplénica se origina de 4-6 ramas venosas aferentes procedentes del bazo. Sigue un trayecto rectilíneo en la zona posterosuperior del páncreas, situándose caudalmente a la arteria esplénica y confluyendo en el istmo pancreático con la vena mesentérica superior (FIGURA 8).

En su trayecto la vena esplénica recibe los vasos gástricos cortos, la vena gastroepiploica izquierda, los vasos pancreáticos y la vena mesentérica inferior (Moreno, 1994). La vena mesentérica inferior, también llamada vena mesaraica menor, a su vez recoge la sangre de la mitad izquierda del colon y del recto mediante sus ramas cólica izquierda, sigmoideas y hemorroidal superior. En algunos casos, sin embargo, la vena mesentérica inferior desemboca en la unión de la vena mesentérica superior y la vena

esplénica. Aunque generalmente la vena gástrica izquierda se une a la vena porta en su origen, también puede incorporarse a la vena esplénica (Westaby y cols., 1987).

#### **1.D.2. Vena mesentérica superior o mesaraica mayor:**

Retorna la sangre procedente de yeyunoíleon, ciego, colon ascendente y colon transversal (FIGURA 8). Desde su origen, en la confluencia de las venas que drenan íleon, ciego y apéndice, asciende a la derecha de la arteria mesentérica superior, para confluir con la vena esplénica a nivel retropancreático, en el istmo.

En su trayecto la vena mesentérica superior recibe ramas yeyunoileales, ileocólica, cólica derecha y media (ocasionalmente la vena cólica media drena en la vena mesentérica inferior), gastroepiploica derecha y pancreaticoduodenal (Moreno, 1994).

#### **1.D.3. Vena coronaria estomáquica:**

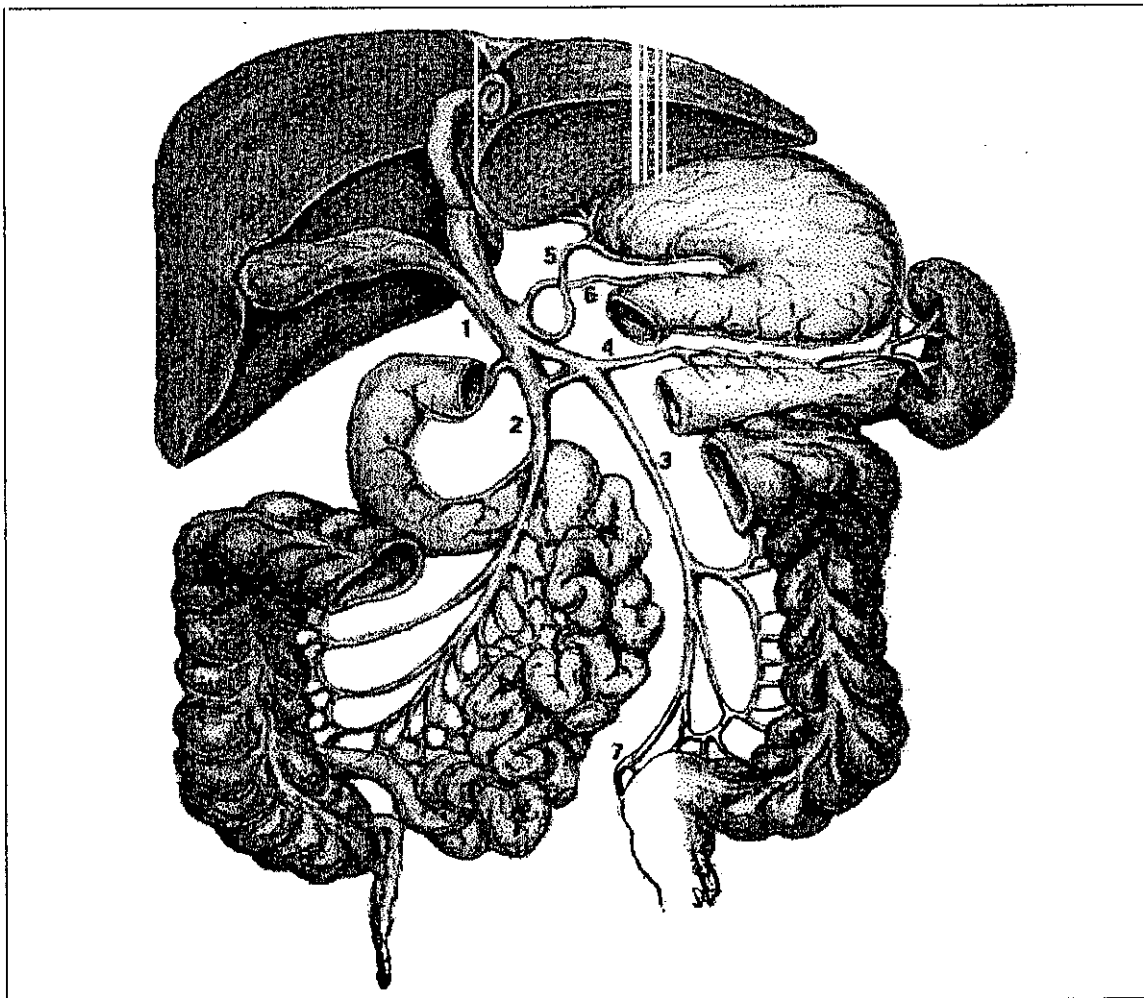
Formada por ramas aferentes gástricas, se encuentra entre las láminas del epiploon menor, ascendiendo hasta la unión esófago-gástrica, para confluir en el tronco esplenomesaraico (Moreno, 1994) (FIGURA 8).

#### **1.D.4. Vena pilórica:**

Sigue la porción distal de la curvatura menor gástrica y drena en la vena porta (Moreno, 1994) (FIGURA 8).

### 1.D.5. Venas paraumbilicales:

De pequeño calibre e incluidas en el interior del ligamento redondo, mantienen la unión entre las venas ilíacas internas y primitivas y la rama izquierda de la vena porta (Moreno, 1994).



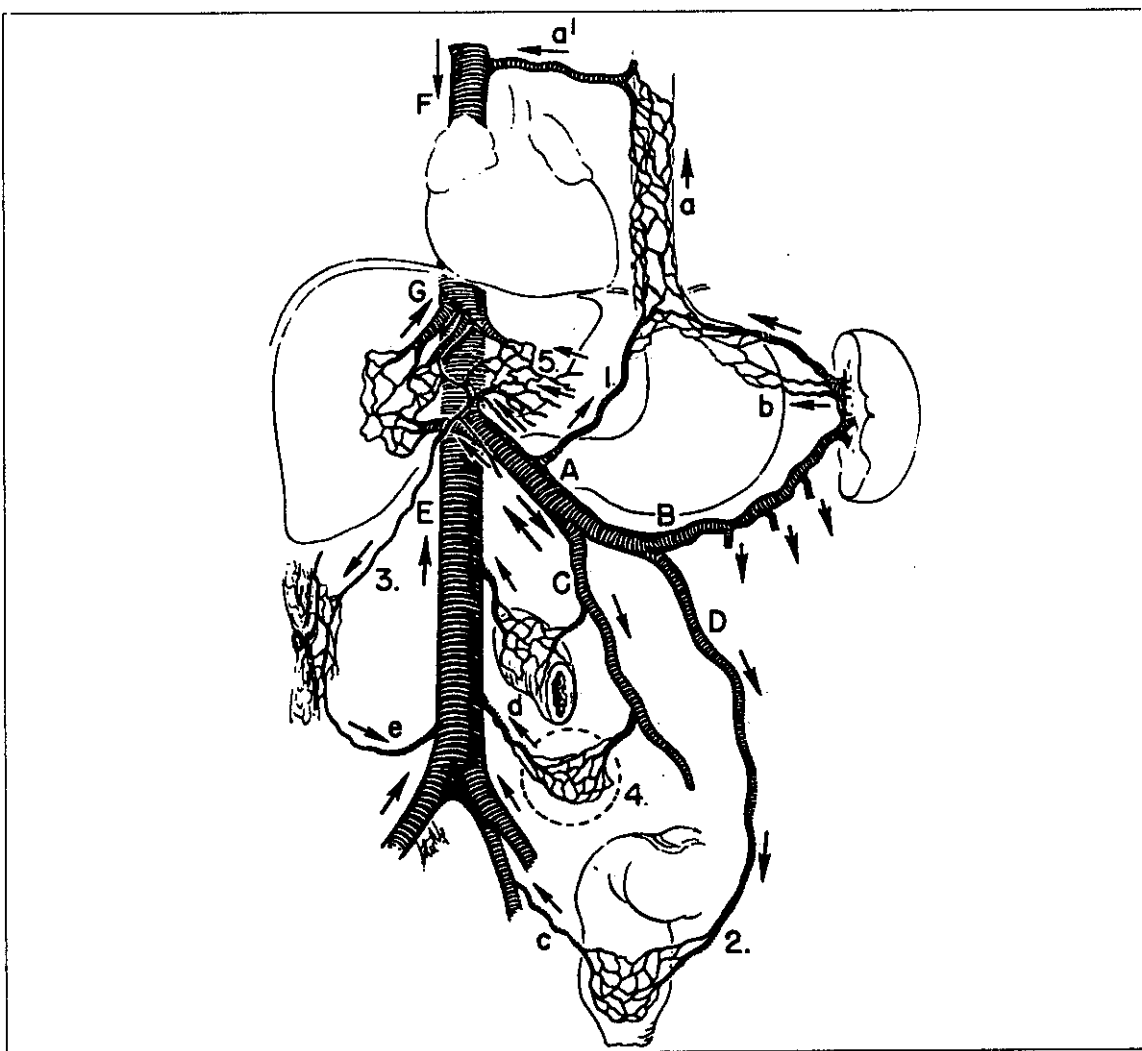
**Fig. 8.** Afluentes de la vena porta. 1.-Porta, 2.-Mesentérica superior, 3.-Mesentérica inferior, 4.-Esplénica, 5.-Coronaria, 6.-Pilórica, 7.-Hemorroidales superiores. (Tomado de Moreno E. Hipertensión portal, 1994).

El flujo sanguíneo portal en el hombre adulto es de  $21 \pm 4$  ml/min/kg. En la cirrosis se puede reducir hasta 6,5 - 5,6 ml/min/kg.

El contenido de oxígeno en la sangre portal es elevado en periodo interdigestivo, aportando unos 40 ml/min, lo que representa el 72% del total del aporte de O<sub>2</sub> al hígado. Durante la digestión, la diferencia arteriportal de O<sub>2</sub> aumenta, debido al incremento del consumo de oxígeno por el intestino (Sherlock y cols., 1996).

## 1.E. CIRCULACION COLATERAL

Cuando se obstruye la circulación portal, ya sea intrahepática o extrahepática, se desarrolla una marcada circulación colateral para derivar la sangre portal hacia la circulación sistémica, circulación hepatofugal o portocava, a la que se asocia circulación colateral portohepática en las obstrucciones prehepáticas con vascularización intrahepática normal (Durán 1993) (FIGURAS 9, 10 y 11).



**Fig. 9.** Circulación colateral. 1.-vena coronaria, 2.-venas hemorroidales, 3.-venas umbilicales, 4.-venas de Retzius, 5.-venas de Sappey, A.-vena porta, B.-vena esplénica, C.-vena mesentérica superior, D.-vena mesentérica inferior, E.-vena cava inferior, F.-vena cava superior, G.-venas hepáticas, a.-venas esofágicas, a'.-sistema ácigos, b.-vasos cortos, c.-venas hemorroidales, d.-venas intestinales, e.-venas epigástricas. (Tomado de Schwartz S.I. y cols., Principios de Cirugía, 1995)

### **1.E.1. CIRCULACION PORTOHEPATICA:**

La obstrucción de la vena esplénica deriva sangre por la vena gastroepiplóica izquierda y las venas gástricas cortas hacia la vena coronaria estomáquica, para efectuar su drenaje en la vena porta, en una zona distal a la obstrucción.

Cuando se obstruye la vena porta, el flujo sanguíneo esplácnico se reintegra al hígado por un sistema de venas colaterales periportales constituido por las venas porta accesorias o venas de Sappey: vena cística profunda, venas epiplóicas, venas hepatocólicas y hepatorreñales, venas del ligamento suspensorio y venas diafragmáticas (Durán, 1993) .

### **1.E.2. CIRCULACION HEPATOFUGAL O PORTOCAVA:**

#### **1.E.2.a. Circuito de derivación gastroesofágico:**

Está constituido por las venas coronaria estomáquica y esplenotuberositaria, que conducen sangre a los plexos submucosos esofágicos y periesofágicos para hacer conexión con las venas ácigos y hemiácigos que drenan en la vena cava superior (Durán, 1993). El aumento de presión en la vena esplénica se transmite, vía vasos gástricos cortos, al plexo submucoso del fundus gástrico para drenar en el sistema ácigos, apareciendo así varices submucosas en el esófago y fundus gástrico (Moreno, 1994) (FIGURA 10).

El circuito de derivación gastroesofágico es el más importante y frecuente y el que produce la complicación de la ruptura de varices esofagogástricas (Durán, 1993) y la gastropatía hipertensiva portal (Jutabha y cols., 1996), cuadro descrito en los últimos

diez años y presente en el 27 % de los enfermos con cirrosis. Existen varios grados de gravedad al examen endoscópico que varía desde la alteración más leve del patrón en mosaico, en cuerpo y fundus, y la hiperemia petequeal difusa, a la presencia de múltiples manchas rojizas a menudo confluentes de predominio antral (Piqué, 1995).

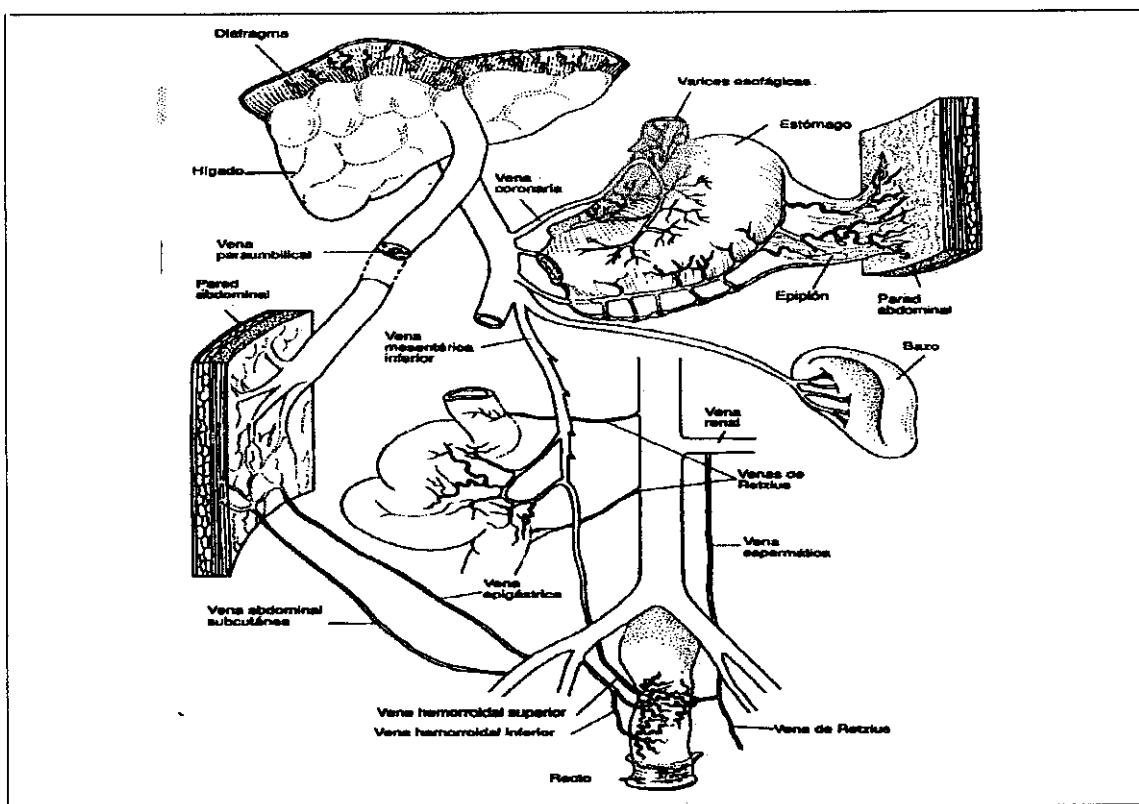


Fig. 10. Circulación colateral portosistémica en la cirrosis hepática. (Modificado de Sherlock y cols., Enfermedades del Hígado y Vías Biliares, 1996)

#### 1.E.2.b. Circuito de derivación hemorroidal:

La sangre de la vena mesentérica inferior, por las venas hemorroidales superiores, hacen conexión en el plexo hemorroidal con las venas hemorroidales medias e inferiores, que drenan en las venas ilíacas internas primitivas y finalmente en la vena cava inferior (Durán, 1993). Este circuito implica el desarrollo de hemorroides (Moreno, 1994), habiéndose descrito también varices rectales y ectasias vasculares en un cuadro englobado en el concepto de colopatía hipertensiva portal (Munakata y cols., 1995).

**1.E.2.c. Circuito porto-umbilico-cava:**

La elevación de la presión portal puede transmitirse a las venas del ligamento redondo, que se recanalizan, y establecen así una vía de drenaje entre la vena porta izquierda y la pared anterior del abdomen. Las venas umbilical y paraumbilical comunican con venas superficiales de la pared del abdomen y se anastomosan con las venas epigástricas superior e inferior. Su dilatación se produce en el 25% de los cirróticos y constituye, cuando es ostensible a nivel de la depresión umbilical, la llamada “cabeza de medusa” (Durán, 1993), o si afecta a la pared abdominal, el síndrome de Cruveilhier-Baumgarten (Moreno, 1994).

En la pared anterior del abdomen también se produce circulación colateral entre vísceras abdominales y venas parietales conectadas por adherencias congénitas o secundarias a intervenciones quirúrgicas previas.

**1.E.2.d. Circuito de derivación de las venas de Retzius:**

El llamado sistema de Retzius, de situación retroperitoneal, recoge sangre procedente del duodeno, del páncreas, del colon ascendente y descendente y del bazo y establece conexiones con venas perirrenales y lumbares, para drenar en la vena cava inferior y con el sistema ácigos, que drena en la vena cava superior (Durán, 1993).

**1.E.2.e. Circuito de derivación esplenorrenal:**

Deriva la sangre desde colaterales de la vena esplénica hacia las venas renal izquierda y cava inferior. Con frecuencia ésta derivación se produce a través de venas diafragmáticas, pancreáticas, suprarrenal izquierda o gástrica izquierda (Moreno, 1994).



**1.E.2.f. Circuito de derivación esplenoparietal:**

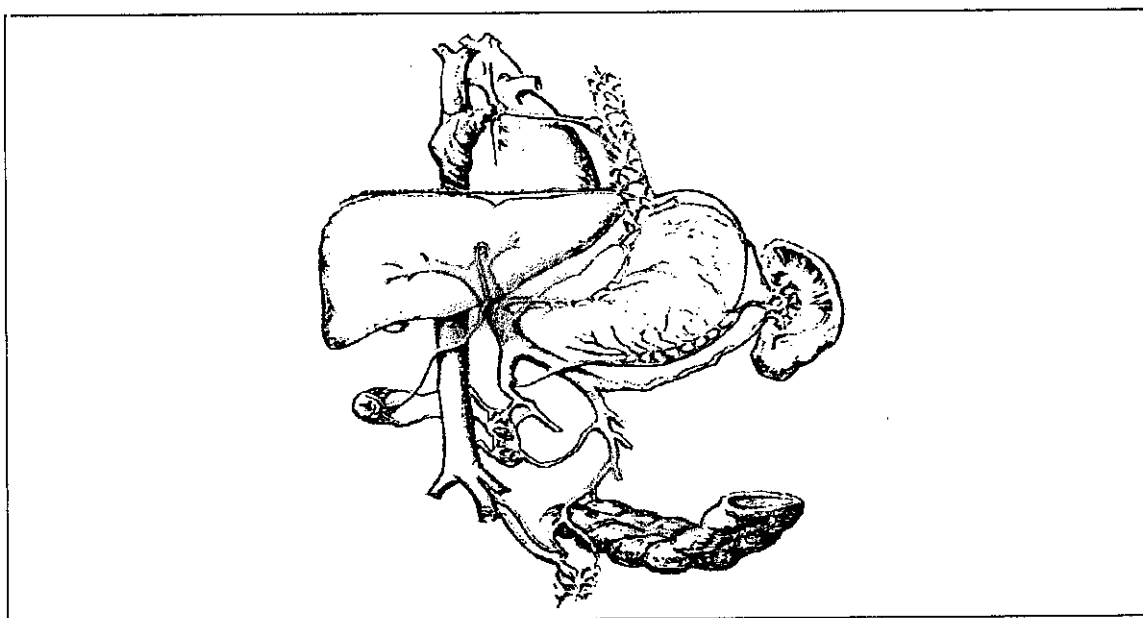
Se establece a través de venas periesplénicas y a nivel de zonas de adherencia del bazo, conectando con las venas intercostales y lumbares hacia la vena lumbar ascendente o ácigos menor y la vena cava superior (Durán, 1993).

**1.E.2.g. Circuito mesentérico-iliaco:**

Son excepcionales pero éstos vasos colaterales pueden tener grueso calibre y conectar los orígenes de las venas mesentéricas con las venas ilíacas (Durán, 1993).

**1.E.2.h. Otras localizaciones:**

Se han descrito también shunts intrahepáticos entre la rama derecha de la vena porta y la vena cava inferior. Igualmente pueden producirse colaterales hacia las venas pulmonares (Sherlock y cols., 1996).



**Fig. 11.** Red colateral hepatófuga en la HTP. (Tomado de Moreno E. Hipertensión portal, 1994).

### 1.E.3. VARICES ESOFAGICAS :

El principal aporte sanguíneo a las varices esofágicas procede de la vena gástrica izquierda, cuya rama posterior suele drenar en el sistema ácigos, en tanto que la anterior comunica con las varices inmediatamente por debajo de la unión gastroesofágica, mediante un plexo de finas venas paralelas que discurren por el área de la unión gastroesofágica (Sherlock y cols., 1996).

En el esófago se han descrito las siguientes ramas venosas que se distribuyen en cuatro capas: Las **venas intraepiteliales**, que se relacionan con las manchas rojas visibles con endoscopia y predicen alta probabilidad de ruptura, el **plexo venoso superficial** que drena en las **venas intrínsecas profundas**, de mayor tamaño, conectadas con los vasos gástricos cortos y que a través de las venas perforantes se anastomosan con la cuarta capa constituida por el **plexo venoso adventicio**. Las varices típicas se originan en los troncos principales de las venas intrínsecas profundas y comunican con las varices gástricas (FIGURA 12).

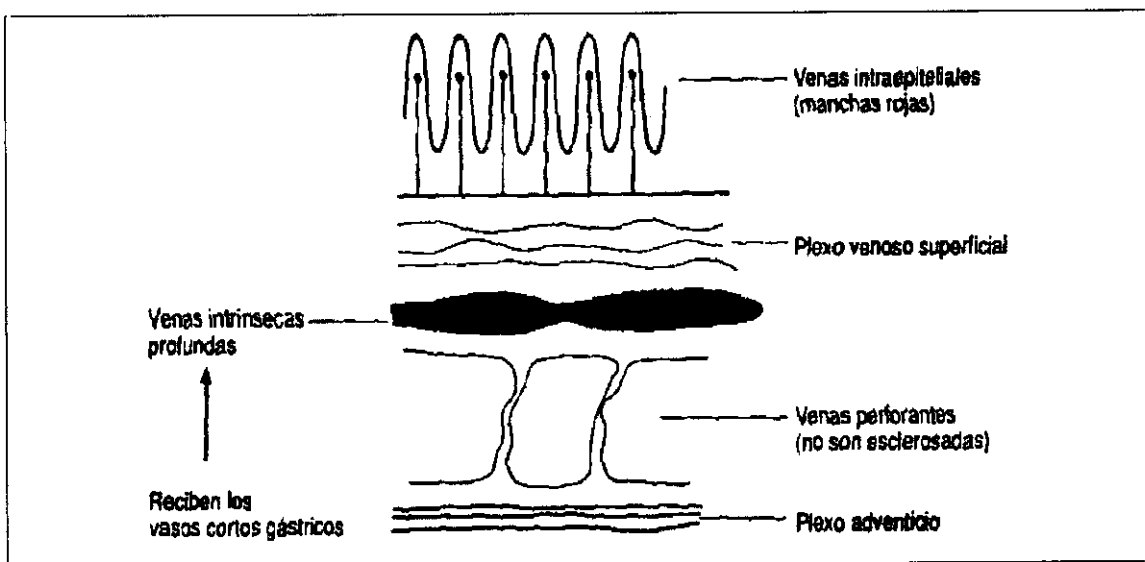


Fig. 12. Anatomía venosa del esófago. (Tomado de Sherlock S. Enfermedades del Hígado y Vías Biliares, 1996).

La existencia en la parte más inferior del esófago de flujo sanguíneo turbulento en las venas perforantes que conectan las varices y las venas periesofágicas, puede explicar por qué la ruptura se produce en esta zona (Sherlock y cols., 1996).

La recidiva de las varices después de escleroterapia endoscópica puede relacionarse con la existencia de comunicaciones entre vasos venosos o quizá con el aumento de tamaño de las venas del plexo superficial. También puede ser secundario al fracaso en la trombosis por escleroterapia de las venas perforantes (Sherlock y cols., 1996). Este concepto se ha confirmado mediante estudio ecográfico endoscópico, el cual confirma la presencia de venas perforantes que conectan los plexos paraesofágicos y submucosos, así como su importancia en el desarrollo de las varices y en su recurrencia después de escleroterapia (Choudhuri y cols., 1996).

A medida que las venas del circuito de derivación gastroesofágico se ingurgitan, los vasos del plexo submucoso del esófago aumentan de tamaño y se dilatan, llegando a un punto en el que la submucosa puede desaparecer, con lo que las paredes de las venas constituyen la superficie endoluminal del esófago (Schwartz, 1995), amenazando con una ruptura inminente si se produce el aumento progresivo de la HTP y por tanto de la presión intravariceal.

#### **1.E.4. VARICES GASTRICAS:**

Las varices gástricas son especialmente prominentes en la HTP extrahepática, reciben flujo sanguíneo procedente de las venas gástricas cortas y drenan en las venas intrínsecas profundas del esófago (Sherlock y cols., 1996). En la HTP hay un aumento de las anastomosis arteriovenosas submucosas, con una ectasia vascular denominada gastropatía congestiva o gastropatía hipertensiva portal. En esta situación la mucosa

gástrica presenta un riesgo especial de hemorragia y de lesión tras la ingesta de fármacos como AINES o AAS. La hemorragia en estos casos puede proceder de las manchas rojas gástricas.

Estas alteraciones gástricas pueden agravarse tras una escleroterapia esofágica eficaz y solo disminuyen por reducción de la presión portal.

### **1.E.5. VARICES ECTOPICAS.:**

La existencia de HTP puede comportar el desarrollo de colaterales portosistémicas en adherencias entre el intestino y la pared abdominal por cirugía previa o enfermedad inflamatoria. También se desarrollan en uniones mucocutaneas como colostomías e ileostomías. Asimismo, pueden aparecer en la zona colorrectal como manifestación de colaterales entre la vena mesentérica inferior y la vena iliaca interna, visibles por colonoscopia y que pueden sangrar activamente. Estas varices pueden ser más frecuentes tras escleroterapia esofágica eficaz. Las colaterales entre venas hemorroidales superiores (portales) y medias e inferiores (sistémicas), dan lugar a varices anorrectales que pueden simular un proceso hemorroidal.

Se han descrito varices duodenales (Heaton y cols., 1992) e ileales como causa de hemorragia gastrointestinal masiva (Lewis y cols., 1991) generalmente tras cirugía previa que promueve la formación de las adherencias necesarias para poner en contacto los sistemas portal y sistémico; los casos descritos afectan casi siempre a pacientes que han sufrido una obliteración de varices esofágicas con anterioridad. Son más frecuentes en pacientes con HTP extrahepática. Las varices duodenales son responsables de un tercio de los episodios hemorrágicos causados por varices ectópicas.

## **1.F. COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSION PORTAL**

La existencia de HTP con un importante shunt portosistémico e insuficiencia hepatocelular comporta la aparición de complicaciones: varices esofagogástricas con hemorragia digestiva, esplenomegalia con hiperesplenismo, ascitis y encefalopatía hepática.

### **1.F.1. HEMORRAGIA POR RUPTURA DE VARICES** **ESOFAGOGASTRICAS**

La hemorragia por rotura de las varices esofagogástricas constituye la complicación más alarmante e importante de la HTP (Schwartz, 1995). Puede presentarse en cuantía variable, desde la hemorragia masiva con hematemesis de sangre roja rutilante, con coágulos y melena copiosa de sangre parcialmente reducida, hasta una melena de menor intensidad como único signo (Moreno, 1994).

En enfermos cirróticos las varices esofagogástricas son la causa de hemorragia digestiva en casi el 50% de los casos (Schwartz, 1995), en tanto que otras causas de hemorragia incluyen gastropatía hipertensiva portal, ectasia vascular gástrica antral, hemobilia, síndrome de Mallory-Weiss, enfermedad ulcerosa péptica y tumores gastrointestinales (Jutabha y cols., 1996). Algunos autores atribuyen el incremento de frecuencia de la úlcera péptica duodenal en estos enfermos a la disminución de la concentración de factor de crecimiento epidérmico (EGF) en la mucosa duodenal (Romano y cols., 1995). En cuanto a la úlcera gástrica, el aumento de su frecuencia parece estar en relación con el incremento de la presión portal, apareciendo especialmente cuando el gradiente de presión venosa hepática está por encima de 12 mm Hg. El mecanismo fisiopatológico implicado podría ser la apertura de comunicaciones

arteriovenosas submucosas, con una disminución de la perfusión de la mucosa que resultaría así más sensible a los diversos factores lesivos y que además poseería una menor capacidad de reparación. En pacientes cirróticos se ha encontrado también una disminución de los niveles de la prostaglandina citoprotectora  $\text{PGE}_2$  en la mucosa gástrica. La infección por *H. pylori* no parece desempeñar un papel importante en la úlcera gástrica de los pacientes cirróticos (Chen y cols., 1996).

Cuando se diagnostica una cirrosis ya existen varices en un 60% de los pacientes descompensados, en tanto que los enfermos con cirrosis compensada tienen varices solo en un 30% de los casos. En la evolución de una cirrosis aproximadamente el 8% de los pacientes desarrollan varices cada año. El incremento de su tamaño ocurre en un 10-20% de los casos después de un año de su diagnóstico. (D'Amico y cols., 1995).

En el transcurso de los dos primeros años tras el diagnóstico es posible predecir una hemorragia en el 35% de pacientes cirróticos con varices demostradas. El 50% de estos pacientes mueren a causa de la primera hemorragia (Schwartz, 1995).

Existe una correlación importante entre el tamaño de las varices, evaluado por endoscopia y la probabilidad de sufrir una hemorragia. Dicha correlación se deriva de la ley de Laplace que indica que la tensión de la pared es igual a la presión por el radio (Jaffe y cols., 1996).

Parece ser necesario un gradiente de presión portal por encima de 12 mm Hg para que se formen las varices y posteriormente sangren. Sin embargo, en un reciente estudio en el que se registró la presión portal antes de la práctica de un shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) en pacientes con hemorragia aguda por varices, se encontró un gradiente inferior a 12 mm Hg en 14,7% de los casos, lo que pone en duda

ese concepto (Jalan y cols., 1995a). De hecho, ha ocurrido hemorragia en pacientes con presiones portales de 9-10 mm Hg, mientras ésta puede no ocurrir con presiones de 15 mm Hg (Korula, 1995). Por este motivo se ha propuesto que la medición directa de la presión de las varices es un método más adecuado para predecir el riesgo de ruptura, en contraposición a la valoración de éste riesgo mediante la estimación del gradiente de presión portal (Westaby, 1995).

Las “manchas rojas” observables en la endoscopia, son signos predictivos útiles de hemorragia inminente pero la función hepatocelular, valorada según la clasificación de Child, es el factor predictivo más importante de la posibilidad de sangrado (Jutabha y cols., 1996).

El conjunto de estas tres variables, tamaño de las varices, existencia de “manchas rojas” y función hepatocelular, son los mejores factores predictivos de hemorragia. A estas variables se pueden añadir otras como la presencia de “spiders” cutáneos que han sido correlacionados, cuando son de gran tamaño, con un alto riesgo de hemorragia (Jaffe y cols., 1996). El diámetro de la vena porta, medido por ecografía, igual o superior a 13 mm se ha correlacionado con la existencia de varices grandes con un elevado riesgo de hemorragia (D’Amico y cols., 1995).

La cirrosis alcohólica puede añadir un mayor riesgo de hemorragia por varices. En la actualidad se está valorando la utilización de ecografía endoscópica para cuantificar el grado de dilatación de los plexos submucosos y paraesofágicos y la presencia de venas perforantes, en relación con el riesgo de hemorragia (Choudhuri y cols., 1996).

La precipitación del episodio hemorrágico se ha explicado mediante dos teorías: explosiva, que invoca un aumento de la presión dentro de las varices y la erosiva, que

postula una lesión mucosa o una ulceración secundaria a esofagitis, fundamentalmente por reflujo gastroesofágico (Schwartz, 1995).

Con frecuencia la cirrosis se acompaña de lesión mucosa gastroesofágica, en especial en alcohólicos. Sin embargo, las pruebas sobre el posible papel que desempeña la lesión mucosa en la hemorragia de las varices son escasas. El estudio histológico de numerosas piezas quirúrgicas solo ha encontrado lesión de la mucosa esofágica en escasos pacientes. Los puntos sangrantes se localizan en todos los casos en los últimos centímetros del esófago, próximos a la unión gastroesofágica y su tamaño es mínimo. Por otra parte, el pH y los estudios manométricos del esófago no muestran una elevada incidencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con varices sangrantes.

La HTP es un requisito previo para el desarrollo de varices. La hemorragia varicosa rara vez se produce con presiones portales inferiores a 12 mm Hg, pero nunca se ha establecido una correlación directa entre la elevación de la presión portal y la hemorragia de las varices. Sí parece haber una correlación positiva entre la presión portal y la recurrencia de la hemorragia (Westaby y cols., 1987).

Las varices secundarias a obstrucción portal extrahepática, más frecuentes en la infancia, pueden debutar con una hemorragia sin diagnóstico previo de la existencia de varices, pero se toleran generalmente bien al no existir disfunción hepatocelular y por ello es rara la mortalidad por esta causa.

Sin embargo, el riesgo de mortalidad por hemorragia de repetición en pacientes cirróticos es muy alto: casi el 70% muere en el transcurso de un año desde el primer episodio. El 60% de los pacientes cirróticos que han tenido una hemorragia sufre una nueva hemorragia masiva en el transcurso de un año. La supervivencia al cabo de un año



de los pacientes con bajo riesgo (Child A y B), es aproximadamente del 70%, en tanto que en los de alto riesgo (Child C) es aproximadamente del 30%.

En la mayoría de los casos solo sangran las varices próximas a la unión esofagogástrica. Diversos estudios anatómicos han demostrado que las varices en esta zona tienen una situación superficial en la capa subepitelial, mientras que son de localización submucosa profunda en otras zonas. Además, en la unión gastroesofágica las varices sufren el cambio de una presión relativamente elevada en el interior del abdomen a una más baja en el tórax. Este hecho puede dar lugar a que se desarrolle un mayor gradiente de presión entre la luz de las varices y la del esófago (Westaby y cols., 1987).

Las varices gástricas pueden desarrollarse primariamente, asociadas a varices esofágicas (varices esofagogástricas) en el curso de la HTP pero también pueden aparecer de forma secundaria a la obliteración endoscópica de varices esofágicas. Las varices gástricas aisladas, en ausencia de varices esofágicas, existen en casos de HTP segmentaria como ocurre en la trombosis venosa esplénica. El riesgo de hemorragia por varices gástricas es menor que por varices esofágicas pero, cuando ocurre, es más difícil de diagnosticar y tratar y cursa con mayor mortalidad (Jutabha y cols., 1996).

Recientemente se ha relacionado el riesgo de hemorragia por varices con el ejercicio físico, dado que se produce un incremento significativo del gradiente de presión venosa hepática y una reducción del flujo sanguíneo hepático. Esto sugiere que la causa del episodio hemorrágico es un aumento tanto de la resistencia vascular hepática como de la resistencia sinusoidal. El incremento de la resistencia vascular parece debido a un aumento en la respuesta a sustancias vasoconstrictoras como norepinefrina, angiotensina II, vasopresina y endotelina I, lo que ha sido descrito como disfunción endotelial sinusoidal. Estas sustancias vasoconstrictoras están elevadas durante el ejercicio. El tipo

de actividad necesaria para que aparezca éste fenómeno se puede alcanzar durante diversas actividades habituales diarias (García-Pagán y cols., 1996).

El óxido nítrico (NO) se ha implicado como factor de riesgo de ruptura de varices esofágicas. Se ha demostrado una activación de los genes de NOS, tanto de cNOS como de iNOS en la zona inferior del esófago, con sobreexpresión de cNOS e iNOS en el epitelio escamoso, muscularis mucosae, endotelio de los vasos submucosos, muscularis propia y plexo mientérico en un modelo experimental de HTP en la rata. La HTP produciría en las venas colaterales portales un estímulo continuo para la inducción de la NOS mediante el incremento de un flujo sanguíneo caracterizado por una elevada concentración de oxígeno y una posible endotoxemia secundaria al importante shunt porto-sistémico. En el esófago inferior se encuentra, por otro lado, un marcado incremento del área endotelial de las venas submucosas y por tanto es mayor la concentración total de NOS. Todos estos mecanismos pueden explicar el aumento en la producción local de NO así como un mayor incremento de la circulación hiperdinámica en ésta región.

NO en circunstancias normales ejerce un efecto protector sobre las mucosas pero en exceso tiene potencial citotóxico, aumentando así la susceptibilidad de la mucosa a la lesión, y por tanto a la ruptura de las varices. En las áreas adyacentes a las grandes venas submucosas existe adelgazamiento del epitelio y de la muscularis mucosae, posiblemente como resultado de su compresión por las mismas. La disminución del grosor de la muscularis mucosae permite a su vez que vasos colaterales conecten las venas submucosas con las venas de la lámina propia, siendo éste un mecanismo adicional para la predisposición a la ruptura de las varices (Tanoue y cols., 1996a).

El adelgazamiento de la muscularis mucosae parece estar también en relación con una disminución de los niveles en la mucosa esofágica de factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), potente mitógeno de las células musculares lisas y de las células endoteliales. La deplección de bFGF se acompaña de un deterioro del crecimiento muscular. En el esófago de los pacientes con HTP también se demuestra una reducción en su receptor tisular FGFR-2. Igualmente se ha demostrado que bFGF tiene una acción inhibitoria sobre la síntesis de NO inducida por interferón- $\gamma$  y por lipopolisacáridos. De esta forma, la disminución de bFGF podría derivar en un estímulo local de la circulación hiperdinámica, con una disminución añadida del grosor de la muscularis mucosae por la compresión ejercida por los vasos sanguíneos aumentados de calibre (Tanoue y cols., 1996b).

## **TRATAMIENTO**

Dependiendo de la cronología en que se indica en relación con el momento de la hemorragia pueden diferenciarse tres posibles tipos de tratamientos: tratamiento profiláctico primario, cuyo objetivo es evitar el primer episodio de hemorragia, tratamiento de la hemorragia activa y finalmente, tratamiento profiláctico de la hemorragia recurrente.

### **1.F.1.a. TRATAMIENTO PROFILACTICO PRIMARIO:**

Debe intentarse siempre mejorar la función hepática, por ejemplo con la abstención de alcohol y evitarse algunos fármacos como el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios.

El papel de la escleroterapia ha sido evaluado en diversos estudios con resultados dispares, generalmente negativos. En la actualidad no está indicada una escleroterapia profiláctica, aunque una excepción ocasional podría ser el paciente con grado B de Child y varices muy grandes, con manchas rojas, que vive lejos de centros con unidades de reanimación (Sherlock y cols., 1996). En algunos estudios la escleroterapia incluso se ha asociado con mayor índice de hemorragia y peores resultados que el tratamiento expectante, motivo por el cual no se recomienda su uso como tratamiento profiláctico en los Estados Unidos (Korula, 1995). Sin embargo, hay autores que relacionan la escleroterapia con resultados favorables en pacientes con alto riesgo de hemorragia, mientras que la relación es desfavorable en aquellos con bajo riesgo. El tetradecil-sulfato sódico se ha asociado con resultados especialmente desfavorables en el tratamiento profiláctico (D'Amico y cols., 1995).

El posible efecto beneficioso de la ligadura con bandas elásticas es desconocido y necesita ser evaluado en futuros estudios.

El propranolol, agente betabloqueante no selectivo ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ) reduce la presión venosa portal mediante la reducción del gasto cardíaco (bloqueo  $\beta_1$ ) pero fundamentalmente por vasoconstricción esplácnica (bloqueo  $\beta_2$ ) que produce una disminución del flujo portal. El flujo sanguíneo arterial hepático también disminuye tras la administración de propranolol.

Los estudios clínicos controlados con propranolol han mostrado resultados dispares, con posible reducción de las tasas de hemorragia, pero no de la mortalidad. Además, el propranolol puede dificultar la reanimación en caso de hemorragia e inducir encefalopatía y su efecto puede ser poco predecible en la hepatopatía avanzada. Este conjunto de

hallazgos no permiten aconsejar la administración profiláctica de propranolol, especialmente en la cirrosis descompensada (Sherlock y cols., 1996).

Sin embargo, otros autores demuestran que el propranolol y el nandolol previenen significativamente la hemorragia por varices, en particular en pacientes sin ascitis. Así, los pacientes con varices grandes, demostradas por endoscopia, sin ascitis ni historia de fallo cardíaco o asma bronquial, pueden recibir  $\beta$  bloqueantes. Se debe tener especial cuidado en diabéticos ya que el bloqueo beta puede enmascarar los signos de hipoglucemia (D'Amico y cols., 1995; Korula, 1995).

Así, recientes estudios clínicos aleatorios han demostrado que el propranolol retrasa y disminuye la incidencia de episodios de hemorragia por varices esofagogástricas, aunque no incrementa la supervivencia. Propranolol no fue efectivo para prevenir el desarrollo de varices gastroesofágicas de gran tamaño (Conn y cols., 1997).

La adición de nitratos potencia los efectos hemodinámicos de los betabloqueantes y disminuye el número de pacientes que no responden al propranolol, pero suele desarrollarse tolerancia a los efectos farmacológicos de éstos (Sugano y cols., 1995). Sin embargo, 5-mononitrato de isosorbide (Iso-5-MN) parece ser tan efectivo como propranolol en la prevención del primer episodio de hemorragia por varices gastroesofágicas (Conn y cols., 1997).

Recientemente, se ha usado como prevención primaria el nipradilol, un potente antihipertensivo antianginoso cuyo componente activo es un grupo nitroéster con una cadena lateral isopropil-aminopropranolol. Este fármaco produce efectos bloqueantes  $\beta$  no selectivos 2-3 veces mas potentes que el propranolol, asociado a vasodilatación por el

efecto del grupo nitroéster y al parecer no disminuye el flujo arterial hepático. Sin embargo, un 30% de pacientes no responden a esta terapéutica (Sugano y cols., 1995).

El tratamiento quirúrgico, mediante la creación de shunts portosistémicos, no está indicado en la profilaxis de la hemorragia por varices gastroesofágicas (Korula, 1995) ya que si bien es muy efectivo en la prevención de la hemorragia por varices, causa un incremento en el riesgo de encefalopatía y una importante reducción en la supervivencia (D'Amico y cols., 1995). A pesar de esto, algunos estudios apuntan a que un procedimiento profiláctico de devascularización o una derivación selectiva pueden evitar una hemorragia sin un aumento importante de la morbimortalidad en pacientes A o B de Child (Schwartz, 1995).

#### **1.F.1.b. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA AGUDA:**

##### **1.F.1.b.1. MEDIDAS GENERALES :**

El paciente debe ser hospitalizado aunque la hemorragia sea aparentemente pequeña, y clasificarse según su grado de Child en el momento del ingreso. Si es posible debe ingresar en una unidad de cuidados intensivos.

Estos pacientes pueden precisarse transfusiones masivas, con una media de 4 unidades en la primeras 24 horas, y un total durante el ingreso de 10 unidades. Debe evitarse la administración de suero salino ya que el exceso de expansión de volumen sanguíneo puede reiniciar una hemorragia.

En éstos pacientes, por la alteración de los factores de coagulación puede ser necesario administrar sangre fresca, hematíes frescos o plasma fresco congelado y la transfusión de plaquetas. Se administra rutinariamente vitamina K<sub>1</sub>.

Aunque sin evidencia clara de su beneficio, se administran bloqueantes H<sub>2</sub> para evitar las lesiones agudas de mucosa gástrica. Deben evitarse los sedantes, administrando si es necesario oxacepam. Si es imprescindible en el enfermo alcohólico, ante un posible delirium tremens, puede ser de utilidad el clordiazepóxido.

En el paciente cirrótico se instituye dieta hipoprotéica, lactulosa, neomicina, aspiración gástrica y enemas de fosfato para evitar la encefalopatía. En la ascitis puede reducirse la presión intraabdominal estimulando la diuresis con espironolactona o amilorida y eventualmente realizando paracentesis (Sherlock y cols., 1996).

La elección del tipo de tratamiento depende de la causa de la HTP. En la niñez, la hemorragia por varices está relacionada generalmente con obstrucción portal extrahepática y se tolera bien con un tratamiento médico que incluye transfusiones. Dada la posibilidad de episodios hemorrágicos de repetición en estos pacientes, hay que preservar venas periféricas y tratar energicamente las infecciones respiratorias superiores que parecen precipitar éstos episodios.

Debe descubrirse y tratarse cualquier causa subyacente. Por ejemplo, un carcinoma hepatocelular que invade la vena porta contraindica una terapéutica agresiva de la hemorragia por varices. Si la causa es una trombosis portal secundaria a policitemia rubra vera debe reducirse el número de plaquetas por flebotomía y/o fármacos citotóxicos y anticoagulación, que en casos precoces puede prevenir la extensión de la trombosis (Sherlock y cols., 1996).

### **1.F.1.b.2. METODOS DE TAPONAMIENTO**

#### **1.F.1.b.2.α. Tubo de Sengstaken - Blakemore:**

El taponamiento del esófago con balón fue descrito inicialmente por Rowntree y cols. en 1947, pero no se generalizó su uso hasta que Sengstaken y Blakemore desarrollaron una sonda con tres luces y dos balones, uno gástrico y otro esofágico (Westaby y cols., 1987). En una modificación posterior se diseñó un tubo para taponamiento esofágico con dos balones, esofágico y gástrico, y cuatro luces, las necesarias para los dos balones más una luz para aspiración gástrica y una cuarta luz para aspiración continua proximal al balón esofágico. En el modelo original el tubo carece de este último, por lo que debería añadirse una sonda nasogástrica sujeta al mismo antes de su colocación.

La colocación se facilita aumentando su rigidez por enfriamiento previo. Tras lubricarlo, se inserta a través de la nariz o de la boca hasta el estómago, donde se infla el balón gástrico con 250 ml de aire, ejerciendo una tracción continua, para después inflar el balón esofágico, si no ha cedido la hemorragia con el primero, hasta una presión de 40 mm Hg. Se suele mantener el tubo en tracción continua con una bolsa de 500 ml de suero salino (Sherlock y cols., 1996). Se puede evitar la tracción fijando firmemente la sonda a un lado de la boca y cambiando el lado de forma regular para evitar la erosión de la comisura bucal. La eficacia del taponamiento con balón depende en gran parte del adecuado ajuste al fundus gástrico del balón gástrico inflado, cerca de la unión esófago-gástrica, para evitar el flujo de sangre procedente de las venas nutricias de las varices (Westaby y cols., 1987).



Es preciso comprobar la posición del tubo mediante radiología. Se controla la tracción y presión cada hora, aspirando el estómago para verificar la hemostasia. Tras 12 horas se afloja la tracción y se desinfla el balón esofágico (Sherlock y cols., 1996); a continuación, si se mantiene la hemostasia, se desinfla el gástrico. Ambos balones no deben permanecer inflados más de 24 horas, reduciendo así el grave riesgo de ulceración mucosa (Westaby y cols., 1987).

La hemorragia por varices es controlada en un 90% de los casos mediante el taponamiento con sonda de Sengstaken-Blakemore, pero en el 50% de los casos la hemorragia recurre tras la retirada del tubo. Hay un 10% de fracasos, pero generalmente por varices fúndicas o por hemorragias de orígenes distintos a las varices (Sherlock y cols., 1996). La hemorragia recurrente por varices gástricas fúndicas ha sido la causa de un número desproporcionado de fracasos, por lo que se han incorporado ciertas modificaciones a estas sondas para hacerlas más adecuadas a estos casos, como el balón gástrico de hasta 600 ml de capacidad (Westaby y cols., 1987).

El taponamiento con tubo de Sengstaken-Blakemore puede presentar gran número de complicaciones, entre los que se incluyen la obstrucción de vía aérea por desplazamiento del balón esofágico a la orofaringe, ante lo que se debe extraer rápidamente la sonda. Aparecen úlceras de decúbito en la parte inferior del esófago en un tercio de los casos, sobre todo en intubaciones prolongadas (Sherlock y cols., 1996). Se ha descrito incluso la ruptura esofágica, quizá por una colocación incorrecta (Westaby y cols., 1987). A pesar de la aspiración continua por encima del balón esofágico, la broncoaspiración de secreciones ocurre en un 10% de las intubaciones.

Pese a todo ello, el tubo de Sengstaken es el método más seguro para el control rápido y prolongado de la hemorragia, especialmente si ésta es muy copiosa y como paso

previo a la realización de una escleroterapia u otra técnica para obtener la hemostasia (Sherlock y cols., 1996). Debe ser utilizado por personal experimentado y el paciente ha de ser sometido a estricta vigilancia, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos.

El uso del tubo de Sengstaken-Blakemore se ha descrito también en la hemorragia precoz post-esclerosis, aunque generalmente se controla por simple presión con el endoscopio o por compresión con un balón inflable durante unos minutos (Burge y cols., 1991).

#### **1.F.1.b.2.β. Tubo de Linton - Nachlas:**

Es un tubo con un único balón gástrico de mayor capacidad que el de la sonda de Sengstaken-Blakemore, que resulta más efectivo en la hemorragia por varices gástricas pero menos en las esofágicas (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.F.1.b.3. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO**

##### **1.F.1.b.3.α. Vasopresina:**

Utilizada por primera vez por Kehne y cols., esta hormona sintetizada por la hipófisis posterior es la L-arginina-vasopresina (pitresina) (Westaby y cols., 1987). Tiene dos importantes acciones farmacológicas: un efecto presor mediado por receptores  $V_1$  en la célula muscular lisa vascular y un efecto antidiurético mediado por receptores  $V_2$  en el riñón (Melo y cols., 1995). La vasopresina controla la hemorragia de las varices por disminución de la presión portal secundaria a vasoconstricción del lecho arteriolar esplácnico (Sherlock y cols., 1996).

Se administra por vía intravenosa, durante 10 minutos, a una concentración de 20 unidades de vasopresina en 100 ml de dextrosa al 5%. Disminuye la presión portal durante 45-60 minutos (Sherlock y cols., 1996). Si recidiva la hemorragia, puede repetirse la administración cada 4 horas, aunque la eficacia de éste fármaco disminuye con su uso (Moreno, 1994). En perfusión continua la dosis optima de 0,3 U/min al parecer produce hemostasia más prolongada. Las dosis de 0,4 a 0,6 U/min aumentan el número de complicaciones (Stein y cols., 1995). La administración de vasopresina en infusión continua intraarterial, en la arteria mesentérica superior, carece de utilidad al no ser más efectiva y aumentar el índice de complicaciones (Moreno, 1994).

Durante su administración son frecuentes los cólicos abdominales y la evacuación intestinal por estímulo del músculo liso. Produce también vasoconstricción coronaria por lo que es preciso realizar previamente un electrocardiograma (Sherlock y cols., 1996).

La vasopresina puede tener efectos secundarios como hipertensión arterial, vasoconstricción periférica, isquemia e infarto de miocardio, vasoconstricción mesentérica y accidentes cerebrovasculares (Durán, 1993). También se ha descrito severa hiponatremia y bradicardia (Melo y cols., 1995).

A nivel hepático, se han detectado efectos perjudiciales como la disminución del flujo sanguíneo hepático y del aclaramiento de verde de indocianina, efectos que se contrarrestan con la adición del bloqueante de los canales del calcio nicardipina, que no altera el efecto deseado de reducción de la HTP (Iwao y cols., 1993).

La vasopresina debe considerarse como un tratamiento para el control precoz de la hemorragia a la espera de otros tratamientos más definitivos como la escleroterapia. A pesar de su amplia utilización hay, sin embargo, pocos estudios controlados sobre su

eficacia y los resultados son dispares. Puede no existir respuesta a su administración en numerosos pacientes (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.F.1.b.3.β. Nitroglicerina:**

La nitroglicerina, potente dilatador venoso y discreto dilatador arterial, se suele utilizar en combinación con la vasopresina, reduciendo aún más la presión portal en el cirrótico y disminuyendo los efectos secundarios propios de la vasopresina (Westaby y cols., 1987), aunque la mortalidad parece la misma (Sherlock y cols., 1996). Puede administrarse por vía transdérmica siendo la combinación habitual de 0,4 U.I./min de vasopresina con 40 µg/min de nitroglicerina. Las dosis se ajustan para mantener una presión arterial sistólica mayor de 100 mm Hg.

La ausencia de respuesta a las 24 horas es superior tras la administración de fármacos (34%), que después de taponamiento (14%) (Sherlock y cols., 1996). En un intento de mejorar los resultados se ha investigado su asociación con otros fármacos presores como el agonista  $\alpha_2$  clonidina, pero no mejora el resultado en cuanto a disminución de la presión portal y puede tener efectos perjudiciales a nivel renal y hepático (Moreau y cols., 1994).

#### **1.F.1.b.3.χ. Glipresina:**

La glipresina, análogo sintético de la vasopresina, es la triglicil-lisina-vasopresina, también conocida como terlipresina. Es más estable, tiene un efecto más duradero que la vasopresina y, al parecer, menos efectos secundarios (Sherlock y cols., 1996). Posee una actividad intrínseca, con efecto inmediato vasoconstrictor y un efecto retardado por

transformación *in vivo* en vasopresina secundario a la acción enzimática sobre los residuos triglicil de su molécula (D'Amico y cols., 1995).

Se administra en bolo de 2 mg cada 6 horas, disminuyendo la presión de las varices, aunque algunos pacientes no responden. No está clara su superioridad frente a la vasopresina (Sherlock y cols., 1996) si bien varios estudios sugieren que es tan efectiva en el control de la hemorragia aguda por varices como la vasopresina asociada a nitroglicerina por vía transdérmica y tiene menos efectos secundarios.

Al igual que la vasopresina, la glipresina reduce la perfusión gástrica en la gastropatía hipertensiva portal, pero conlleva una menor reducción del aporte de oxígeno a la mucosa, por lo cual puede disminuir la incidencia de efectos adversos isquémicos asociados. Otra ventaja es que la glipresina no altera los mecanismos hemostáticos como ocurre con la vasopresina, que incrementa los niveles plasmáticos de activador del plasminógeno (Panés y cols., 1994a). Sin embargo, la utilización de desmopresina, un derivado de la vasopresina que mejora los parámetros hemostáticos sin efectos vasoactivos, junto con terlipresina ha sido desaconsejado por empeorar los resultados (De Franchis y cols., 1993).

En un reciente estudio comparativo con octreótido, terlipresina indujo un significativo y progresivo descenso de la presión de las varices, mientras que éste fue inconstante con el primero (Nevens y cols., 1996). De hecho, la utilización de terlipresina es el único tratamiento farmacológico que ha demostrado un descenso de la mortalidad secundaria a hemorragia por varices esofágicas (D'Amico y cols., 1995). No está claro si la adición de nitroglicerina a la glipresina puede mejorar sus resultados (Binmoeller y cols., 1995) pero esta asociación es más efectiva en el control de la hemorragia aguda cuando se administra precozmente (Conn y cols., 1997).

**1.F.1.b.3.δ. Somatostatina:**

Es un polipéptido de 14 aminoácidos que reduce la presión venosa hepática enclavada, el flujo sanguíneo hepático y el flujo sanguíneo en la vena ácigos (Planas y cols., 1994) de forma similar a la vasopresina, pero produciendo menos efectos secundarios, dado que no ejerce una acción directa sobre el tono del músculo liso y por tanto sobre las resistencias vasculares esplácnicas, sino que parece inhibir la secreción de sustancias vasodilatadoras (Silvain y cols., 1993). La somatostatina parece así disminuir el estado hiperdinámico de la HTP (Sung y cols., 1995), si bien los resultados de su administración han sido contradictorios (Gøtzsche y cols., 1995).

Su elevado coste económico se ve reducido por la disponibilidad de análogos sintéticos de actividad prolongada como el octapéptido cíclico octreótido, que contiene parte de la secuencia de aminoácidos de la somatostatina, manteniendo sus efectos. La efectividad de la somatostatina y su análogo ha sido superior a la de otros fármacos vasoactivos como la vasopresina (Imperiale y cols., 1995) o la terlipresina asociada a nitroglicerina (Silvain y cols., 1993) y su eficacia para detener la hemorragia durante su infusión es similar a la obtenida con taponamiento con balón y a la escleroterapia (Baxter y cols., 1994; Planas y cols., 1994).

La infusión de somatostatina también parece ser efectiva en la disminución del incremento de perfusión mucosa gástrica que existe en la gastropatía hipertensiva portal (Panés y cols., 1994b), pero sin los efectos adversos de la vasopresina en la circulación sistémica (Sung y cols., 1995). Otros estudios, sin embargo, no logran demostrar una ventaja sobre el placebo (Gøtzsche y cols., 1995), al menos en cuanto a la somatostatina, y se ha detectado una reducción del flujo hepático y de la perfusión efectiva sinusoidal, lo que puede ser peligroso para el paciente cirrótico durante un episodio de hemorragia.

Somatostatina produce también supresión de la acidez gástrica y aumento de la agregación plaquetaria, lo que puede contribuir a su efecto beneficioso (Jutabha y cols., 1996).

El mecanismo de acción de somatostatina y de octreótido no es del todo conocido. Carecen de acción directa sobre la célula muscular lisa vascular y sobre la liberación de NO. La capacidad de octreótido para evitar la insuficiente respuesta vascular observada ante vasopresores endógenos, impidiendo el desarrollo del síndrome hiperdinámico circulatorio de la HTP, parece relacionado con la inhibición de diversos péptidos gastrointestinales y neurotransmisores, unido a una disminución de la secreción de  $\text{TNF}\alpha$ , lo que podría inducir un descenso secundario de NO (Sieber y cols., 1996).

Somatostatina y octreótido inhiben la liberación de varios péptidos vasodilatadores como péptido intestinal vasoactivo (VIP), sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), además de glucagón. Sustancia P y CGRP pueden actuar a través de un incremento en la liberación de NO. Además, se ha sugerido que somatostatina actúa a nivel del sistema nervioso central, estimulando la secreción de vasopresina (Lin y cols., 1996).

#### **1.F.1.b.4. MÉTODOS ENDOSCÓPICOS**

##### **1.F.1.b.4.α Escleroterapia endoscópica:**

Descrita inicialmente por Crafoord y Frenckner en 1939 (Westaby y cols., 1987) tiene como objetivo el trombosar las varices mediante la inyección de una solución esclerosante introducida a través del endoscopio. Es el método de elección para el tratamiento de urgencia de la hemorragia por varices. Puede ser necesario el tratamiento

con vasopresina o taponamiento antes o después de la escleroterapia, que debe realizarse tan pronto como sea posible si se dispone de personal con experiencia en éste método (Sherlock y cols., 1996). La escleroterapia endoscópica ha resultado también eficaz para el control de la hemorragia recidivante después de cirugía no descompresiva de la HTP (Hashizume y cols., 1990).

La inyección de una sustancia esclerosante en presencia de una hemorragia varicosa puede implicar notables dificultades dado que, si ésta es profusa cabe la posibilidad de que el punto sangrante no se visualice correctamente y por tanto la localización de la inyección no sea la adecuada. Sin embargo, cuando el punto sangrante se ve con claridad la inyección de la sustancia esclerosante puede producir el edema y la formación del trombo necesarios para detener la hemorragia (Westaby y cols., 1987).

La escleroterapia crónica de las varices es un tema más controvertido, pero disminuye el número de episodios de recidiva hemorrágica y puede aumentar la supervivencia a corto plazo. La escleroterapia profiláctica, previa a cualquier episodio de hemorragia, actualmente no está indicada (Jutabha y cols., 1996).

### ***Técnica:***

Se suele utilizar un fibroscopio de visión oblicua con anestesia local faríngea y sedación (diazepam i.v.) (Sherlock y cols., 1996). Algunos autores prefieren el esofagoscopio rígido porque permite utilizar la punta para comprimir el punto sangrante y porque su capacidad para eliminar la sangre y los coágulos del campo de visión es mayor pero implica una anestesia general y el riesgo de perforación esofágica es mayor (Westaby y cols., 1987).



Como agente esclerosante se usa morruato de sodio al 5%, tetradecil sulfato de sodio al 1% u oleato de etanolamina al 5%, que parece tener unos resultados ligeramente mejores que los anteriores. También se utiliza el polidocanol y la dextrosa al 50% aunque hay pocos estudios comparativos entre estas sustancias (Sherlock y cols., 1996).

La inyección se realiza directamente en la variz, para obliterar su luz, o en la lámina propia para producir inflamación y posterior fibrosis. La técnica intraluminal parece más efectiva para el control de la hemorragia aguda y muestra una menor recurrencia. Sin embargo, añadiendo azul de metileno al esclerosante se demuestra que la mayoría de las inyecciones son tanto intra como extraluminales (Vinter-Jensen y cols., 1995; Sherlock y cols., 1996).

La inyección se realiza inmediatamente por encima de la unión gastroesofágica, con un volumen que oscila entre 1-4 ml en cada variz y una cantidad máxima de esclerosante de 15 ml por sesión. Se tratan también las varices gástricas próximas al cardias, siendo difíciles de tratar las localizadas a mayor distancia de esta zona, especialmente cuando están situadas en el fundus gástrico (Sherlock y cols., 1996). Según la localización anatómica y la respuesta al tratamiento con escleroterapia, las varices gástricas se han clasificado en varices de la unión gastroesofágica, localizadas a no más de 2 cm de la unión escamocolumnar y varices fúndicas, confinadas en el fundus gástrico, pero con colaterales que se extienden a la unión gastroesofágica. Las primeras tienen un tratamiento y pronóstico similar a las esofágicas en tanto que las segundas son más difíciles de tratar y tienen mayor riesgo de recidiva hemorrágica y de complicaciones, siendo peor su pronóstico (Jutabha y cols., 1996).

Para lograr un control efectivo del episodio hemorrágico pueden ser necesarias dos sesiones de esclerosis. Si se necesitan tres, la tasa de supervivencia es baja (Sherlock y cols., 1996).

### **Resultados:**

La hemorragia se controla en un 75-80% de los casos en la primera sesión, alcanzando un 90-95% con una segunda sesión de esclerosis (Baxter y cols., 1994). La recidiva se reduce de forma significativa, aunque en los pacientes con grado C de Child la supervivencia no se modifica (Sherlock y cols., 1996). La medida de la presión intravaricosa por métodos no invasivos puede predecir no solo el riesgo de hemorragia sino también el resultado del tratamiento con escleroterapia (Ueno y cols., 1996).

La escleroterapia es más efectiva que el taponamiento y que la administración de nitroglicerina asociada a vasopresina aunque la recidiva hemorrágica y la supervivencia a largo plazo pueden no ser diferentes (Sherlock y cols., 1996).

### **Complicaciones:**

Son más frecuentes con la escleroterapia repetida y varían en función de la técnica empleada, ya que la inyección extraluminal se acompaña de mayor índice de complicaciones. La existencia de complicaciones depende también del volumen del agente esclerosante empleado y del grado de severidad de la cirrosis.

La práctica totalidad de los pacientes cursan con fiebre, disfagia y dolor torácico, en general transitorio. La hemorragia recidivante, que aparece en el 30% de los pacientes, puede poner en peligro la vida y procede en general de varices no esclerosadas o de

úlceras profundas que afectan a los vasos de la submucosa. En el primer caso está indicada la escleroterapia repetida, siendo de elección el tratamiento conservador en el segundo, mediante la administración de omeprazol (Sherlock y cols., 1996). Para algunos autores, el efecto de la terapia adyuvante con bloqueantes  $H_2$ , omeprazol o sucralfato es desalentador (Garg y cols., 1995), proponiendo la utilización de factor de crecimiento epidérmico (EGF), molécula polipeptídica con propiedades mitógenas y citoprotectoras secretada por las glándulas salivares. Si se administra de forma sistémica EGF, además de un efecto protector frente a la lesión epitelial, inhibe la secreción ácida gástrica (Vinter-Jensen y cols., 1995).

La ulceración esofágica post-esclerosis puede ser asintomática, visualizándose en una nueva endoscopia (McKee y cols., 1991). La ulceración mucosa en el sitio de la inyección se observa en el 70-80% de los pacientes y puede causar recidiva hemorrágica en un 20% (D'Amico y cols., 1995). En general éstas úlceras no se complican y curan espontáneamente en 1-3 semanas, pero pueden ser grandes y profundas y ocasionar hemorragia secundaria, perforación o formación de estenosis. Los factores implicados en estas complicaciones incluyen el tipo de indicación (escleroterapia urgente o electiva), la técnica realizada (profundidad de la inyección, frecuencia de las sesiones, inyección paravaricosa), el agente esclerosante y factores propios del paciente (estado de nutrición, descompensación hepática, acidez gástrica) (Jutabha y cols., 1996).

La cicatrización con formación de estenosis está en relación con la mionecrosis inflamatoria subyacente, a la que puede contribuir la alteración de la deglución que se observa tras la escleroterapia con retraso del aclaramiento de ácido desde el esófago distal. La dilatación esofágica suele tener éxito, pero en casos refractarios puede ser necesaria la cirugía.

Puede producirse también perforación esofágica, tanto aguda como tardía, con la posible formación secundaria de fistulas broncoesofágicas.

Las complicaciones pulmonares incluyen dolor torácico, neumonía por aspiración, derrames pleurales y mediastinitis. En relación con el morruato se ha descrito síndrome de distress respiratorio del adulto.

La trombosis venosa portal es una complicación de la escleroterapia en el 36% de los pacientes, lo que debe ser tenido en cuenta si se planea shunt quirúrgico o trasplante hepático. Se ha detectado diseminación del agente esclerosante al sistema venoso portal, con alteraciones histológicas que incluyen engrosamiento de la íntima, fibrosis de la media y periadventicial con destrucción de la arquitectura venosa; esto puede dificultar una derivación posterior, ser responsable de su trombosis o complicar un trasplante hepático (Sherlock y cols., 1996). Por tanto, en pacientes candidatos a trasplante o a shunts quirúrgicos de derivación porto-sistémica quizá debería ser más restringida y selectiva la utilización de la escleroterapia (Chaudhary y cols., 1990). Sin embargo, en una amplia serie de pacientes estudiados recientemente no se ha encontrado un riesgo significativo de trombosis venosa portal tras la práctica de la escleroterapia (Politoske y cols., 1996).

Se ha descrito también taponamiento cardíaco, pericarditis, absceso cerebral y gangrena de los dedos por diseminación sistémica del agente esclerosante inyectado (Sherlock y cols., 1996).

Varias de estas complicaciones se han descrito con cianoacrilato (N-butil-2-cianoacrilato), adhesivo tisular que por polimerización pasa de estado líquido a sólido al contacto con un medio acuoso. Por ello, tras su inyección en el interior de la

luz varicosa produce la oclusión de la misma y el control de la hemorragia. Su uso parece seguro si se limita el volumen de inyección a 1 ml. El hipotético riesgo de carcinogénesis no ha sido demostrado. Los resultados obtenidos con cianoacrilato en diversos estudios han sido mejores respecto a los resultados generales de la escleroterapia (Binmoeller y cols., 1995).

Las varices pueden aumentar en otras localizaciones tras su oclusión en la región esofágica, y así pueden verse incrementadas en estómago, zona anorrectal y percutanea. La interrupción brusca del paso hacia el esófago del flujo sanguíneo procedente del área esplácnica produce congestión en la parte superior del estómago, lo que induce un aumento de la gastropatía hipertensiva portal y de varices gástricas, que pueden sangrar (Hashizume y cols., 1990). Sin embargo, se ha comprobado que los cambios en la severidad de la gastropatía hipertensiva son reversibles, volviendo posteriormente a la situación basal. El desarrollo de varices duodenales con hemorragia masiva también se ha relacionado con la obliteración de varices esofágicas (Jutabha y cols., 1996).

### **Escleroterapia Esofágica Crónica:**

La escleroterapia esofágica crónica consiste en la repetición de sesiones de escleroterapia a intervalos semanales hasta la desaparición de las varices. Se tratan en cada sesión 3-4 varices con 1-2 ml de sustancia esclerosante. Suelen requerirse 3-5 sesiones de forma ambulatoria. En el 30-40% de los pacientes las varices recidivan cada año después de la escleroterapia, siendo necesarias inyecciones posteriores (Sherlock y cols., 1996). Estas recidivas parecen estar en relación con la persistencia de venas perforantes no obliteradas que conectan el plexo periesofágico con el plexo submucoso (Choudhuri y cols., 1996).

Las recidivas aparecen generalmente antes de que las varices se hayan obliterado por completo; cuando ésto se ha conseguido tras la escleroterapia de repetición puede producirse un esófago fibroso, por ulceración circunferencial distal, con las varices esofágicas obliteradas pero con marcadas varices gástricas que también pueden sangrar.

Probablemente la obliteración de las varices esofágicas tiene poco significado en cuanto a la supervivencia de estos pacientes al ser la insuficiencia hepatocelular la causa fundamental de la mortalidad (Sherlock y cols., 1996).

#### **Escleroterapia de las varices gástricas:**

El tratamiento de las varices gástricas por escleroterapia sin hemorragia activa o con coágulos adherentes debe ser evitado. Es más difícil de realizar que en las varices esofágicas y presenta problemas para mantener una visión adecuada, libre de sangre o coágulos. Debe realizarse en retroflexión y puede ser necesario inyectar hasta unos 20 ml de agente esclerosante en la variz sangrante. Tras la esclerosis se añade omeprazol para reducir la recidiva hemorrágica y la ulceración gástrica post-escleroterapia (Jutabha y cols., 1996).

#### **1.F.1.b.4.β. Ligadura endoscópica de varices:**

Desarrollada por Stiegmann en 1986, se basa en un principio similar a la ligadura con bandas elásticas de las hemorroides y consiste en implantar una banda elástica en la base de las varices, en los últimos 5 cm del esófago, lo que produce su trombosis. Las bandas se desprenden espontáneamente en 1-2 semanas dejando una superficie ulcerada que cicatriza con posterioridad (Jutabha y cols., 1996). Puede ser necesario el uso de 6-8

bandas en cada sesión (D'Amico y cols., 1995). Se repiten 3-4 sesiones, con 1-2 semanas de intervalo hasta la reducción de las varices o su desaparición.

La ventaja de la ligadura con bandas sobre la inyección de agentes esclerosantes incluye la existencia de menos complicaciones locales y sistémicas, con menores índices de recidiva hemorrágica, y menor número de sesiones de endoscopia necesarias, manteniendo igual eficacia (Jutabha y cols., 1996). Recientes estudios controlados han demostrado la superioridad de la ligadura de varices con bandas elásticas sobre la escleroterapia (Conn y cols., 1997).

La menor incidencia de complicaciones tras la ligadura con bandas elásticas en relación con la esclerosis es secundaria a la diferente intensidad de la lesión tisular inherente a ambas técnicas. La ligadura de las varices con bandas elásticas es una técnica más selectiva y la extensión y profundidad de la lesión tisular es limitada por el propio instrumento ya que solo la mucosa y la submucosa subyacentes son aspiradas dentro del cilindro. En contraste, la escleroterapia puede inducir diferentes grados de daño tisular, que incluso puede llegar a la severa inflamación transmural con necrosis posterior (Binmoeller y cols., 1995). La aplicación de más de 7 bandas puede producir dolor torácico severo (Stein y cols., 1995). La hemorragia procedente de ulceraciones relacionadas con la utilización de las bandas se presenta aproximadamente en un 10% de los casos (D'Amico y cols., 1995). Se puede optar por la ligadura con bandas elásticas para el tratamiento de las varices gástricas, pero puede ser problemático su uso en las varices fúndicas grandes. La región cardial no se puede tratar en retroflexión con este método (Jutabha y cols., 1996).

La ligadura con bandas elásticas de las varices es una técnica que requiere considerable experiencia (Sherlock y cols., 1996). Su indicación principal sería el

tratamiento de las varices grandes sin hemorragia activa, ya que al necesitar aspiración para la correcta aplicación de la banda puede ser difícil de realizar en hemorragias intensas (Stein y cols., 1995).

Recientemente se ha introducido por Yoshida y cols. una modificación en la técnica que consiste en un lazo para incluir el tejido varicoso introduciéndolo así en el dispositivo que libera las bandas elásticas, de forma que no se precisa aspiración. Este método parece especialmente útil para el tratamiento de las varices gástricas (Binmoeller y cols., 1995).

#### **1.F.1.b.4.χ. Técnica endoscópica combinada:**

La terapia combinada endoscópica incluye dos o más modalidades endoscópicas de tratamiento diferentes, con lo cual se incrementan las tasas de hemostasia obtenidas en la hemorragia aguda, disminuye la incidencia de recurrencia de la hemorragia y el número de sesiones necesarias. Pueden realizarse sincrónicamente, durante la misma endoscopia o secuencialmente. La combinación suele incluir escleroterapia y colocación de bandas elásticas (Stein y cols., 1995).

#### **1.F.1.b.5. MÉTODOS RADIOLOGICOS**

##### **1.F.1.b.5.α. Oclusión transparietohepática de la vena coronaria estomáquica:**

Esta maniobra terapéutica descrita por primera vez por Lunderquist y Vang en 1974 (Westaby y cols., 1987), consiste en la cateterización transparietohepática de la rama derecha de la vena porta y, a su través, de la vena coronaria estomáquica, o de otras venas tributarias, tras su demostración por portografía directa. A continuación se



procede a su oclusión a través del catéter utilizando coágulos autólogos, polímeros hemostáticos, soluciones esclerosantes o cuerpos extraños (Moreno, 1994). Se recurre generalmente a esponja de gelatina absorbible (Gelfoam) y trombina humana. El uso de compuestos de cianoacrilato ha dado lugar a un índice muy elevado de trombosis y de morbimortalidad asociada. La técnica solo es aplicable cuando hay permeabilidad portal, lo que debe demostrarse mediante ultrasonografía previa (Westaby y cols., 1987).

Esta técnica presenta dificultades obvias para su realización y comporta numerosas e importantes complicaciones como hemorragia intraperitoneal y trombosis esplénica o portal. Cuando se han conseguido embolizar las venas nutricias de modo satisfactorio el control de la hemorragia es casi inmediato, lo que puede conseguirse en un 80-90% de los casos por radiólogos expertos. Sin embargo, la recurrencia es del orden del 70% en 5 meses y la mortalidad global es aproximadamente la misma que con tratamiento conservador. La presencia de ascitis dificulta la técnica y aumenta el riesgo de hemorragia intraperitoneal o de peritonitis bacteriana (Westaby y cols., 1987).

Actualmente esta técnica solo estaría indicada ante el fracaso de otros métodos y siempre que se cuente con los medios técnicos necesarios y con la experiencia adecuada (Moreno, 1994). En general la técnica ha sido abandonada por la dificultad y el riesgo de trombosis de la vena porta (McCormick y cols., 1994).

#### **1.F.1.b.5.β. Derivación con endoprótesis portosistémica intrahepática transyugular (TIPS):**

La derivación con endoprótesis portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) es una técnica de radiología intervencionista que consiste en establecer una comunicación entre las venas suprahepáticas y la vena porta a través del parénquima hepático (Jalan y

cols., 1995b). Puede ser realizada por un radiólogo experto en el plazo de 30-120 minutos (Jutabha y cols., 1996).

El método fue descrito originariamente por Rösch y cols. en 1969 en una serie experimental en perros utilizando un catéter de PTFE como endoprótesis. La primera intervención en el ser humano la realizan Colapinto y cols. en 1982 dilatando un trayecto transhepático con un balón de Gruntzig, pero la trombosis posterior era constante. En 1985 Palmaz y cols. obtienen la permeabilidad del shunt a largo plazo en perros con HTP mediante el empleo de endoprótesis metálicas autoexpandibles, lo que poco después se aplicó con éxito en la clínica humana por Richter y cols. en 1989 (Jalan y cols., 1995b; Kerlan y cols., 1995).

El objetivo último ideal de los TIPS, expresado por Sarfeh, sería la “sustitución de las colaterales”, es decir, el reemplazo funcional de frágiles varices por un shunt intrahepático que no se colapse y que permita un flujo igual de sangre (Collins, 1995).

Los TIPS son, básicamente, una derivación portosistémica laterolateral que ha despertado un gran interés en la actualidad, ya que parece volver el desánimo respecto a las derivaciones quirúrgicas que presentan una mortalidad de un 10% (1-20%) con recidiva de la hemorragia en un 6% (0-16%) y encefalopatía hepática en un 30% (8-46%), siendo la supervivencia de los pacientes quirúrgicos de un 50% (30-70%) a los 5 años. La tasa de las complicaciones con las derivaciones quirúrgicas selectivas es similar a la de las derivaciones no selectivas, aunque es menor la incidencia de encefalopatía. Sin embargo, la comparación entre series quirúrgicas y series de pacientes sometidos a TIPS es difícil dado que los TIPS se están usando en enfermos que suelen estar en estado crítico y por tanto no serían aceptados como candidatos a una intervención quirúrgica (Jalan y cols., 1995b).

La colocación con éxito de los TIPS reduce el gradiente portosistémico a unos 10 mm Hg, deteniendo la hemorragia por varices esofagogástricas (Schwartz, 1995). En un reciente estudio los TIPS conseguían una reducción media del gradiente de presión portal de 21,4 a 10,6 mm Hg (Jalan y cols., 1995b).

Sin embargo, el inicial entusiasmo por ésta técnica ha disminuido al aparecer dos problemas significativos: encefalopatía hepática y oclusión o estenosis de las prótesis (Binmoeller y cols., 1995). Tras un seguimiento de 6 a 12 meses la oclusión de la prótesis es la razón de la incidencia más elevada de recidiva hemorrágica respecto de la escleroterapia, por lo que debe restringirse el uso de TIPS al fallo de otros medios terapéuticos de control de la hemorragia (Shiffman y cols., 1995).

#### **Entorno operatorio:**

Los TIPS se implantan en una sala de angiografía con un aparato de fluoroscopia de alta resolución, angiografía de sustracción digital y ecografía Doppler, unido a monitorización hemodinámica continua del paciente. El angiografista debe tener experiencia en el manejo de guías y en el despliegamiento de endoprótesis (Jalan y cols., 1995b).

#### **Preparación preoperatoria:**

Se debe corregir el tiempo de protrombina con plasma fresco congelado y mantener el recuento de plaquetas por encima de 80.000 células por ml. Por el riesgo de sepsis se administran sistemáticamente antibióticos profilácticos de amplio espectro. Durante la intervención se utilizan midazolam y meperidina para la sedación y la analgesia. La anestesia general se emplea en pacientes agitados que no toleran la sedación o en

presencia de hemorragia activa, para proteger la vía aérea. Se realiza ecografía Doppler previa para descartar la trombosis de la vena porta (Jalan y cols., 1995b).

### **Tipos de endoprótesis:**

Existen numerosas endoprótesis, pero las de uso habitual son la de Palmaz (Johnson & Johnson, Interventional Systems, Warren, New Jersey, Estados Unidos) y la de Wallstent (Schneider, Ackerstrasse, Bulach, Suiza).

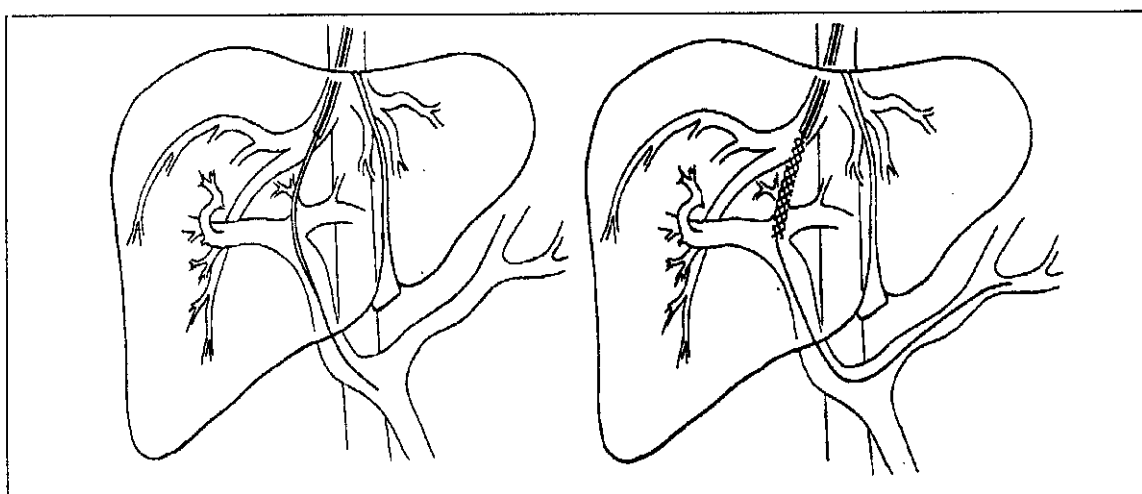
La prótesis de Palmaz es corta y rígida y puede necesitarse más de una para la cobertura de la derivación, pero tiene la ventaja de permitir una expansión gradual hasta obtener la presión portal deseada. La prótesis de Wallstent es más larga y flexible y más fácil de desplegar, pero su diámetro es fijo. Se han descrito éxitos con ambas endoprótesis pero parece que con la Wallstent de tamaño equivalente se produce una reducción muy superior del gradiente de presión, requiriendo un número menor de endoprótesis y con una incidencia significativamente inferior de complicaciones. Sin embargo, el tipo de endoprótesis utilizada no predice el riesgo posterior de insuficiencia de la derivación (Jalan y cols., 1995b).

### **Técnica:**

La vía de acceso habitual es la vena yugular interna derecha, aunque también se utilizan las venas yugulares externas, la vena yugular interna izquierda y las venas femorales, para alcanzar la vena suprahepática derecha o media y atravesar el parénquima hepático utilizando una guía y una aguja hasta llegar a una rama de la vena porta, lo que se confirma por portografía (Jalan y cols., 1995b). El paso del parénquima hepático puede realizarse exclusivamente con control fluoroscópico, dirigiendo la aguja

hacia la región del hilio hepático hasta penetrar en la vena porta o bien puede ésta localizarse con sonografía Doppler o mediante cateterización portal por vía paraumbilical. (Kerlan y cols., 1995). El trayecto parenquimatoso se dilata con balón de angioplastia hasta lograr un gradiente de presión portal post-TIPS igual o inferior a 12 mmHg (François y cols., 1997) y seguidamente se insertan 1-2 endoprótesis de Wallstent o bien 2-4 de Palmaz (Jalan y cols., 1995b) (FIGURA 13).

No está claro si debe asociarse o no al TIPS la embolización de las varices, pero es práctica habitual hacerlo con espirales de acero o sustancias como el Spongostan (Ethicon, Edimburgo, Reino Unido) cuando la intervención estuvo motivada por hemorragia incontrolada (Jalan y cols., 1995b).



**Fig. 13.** Técnica de los TIPS. (Tomado de Crecelius S.A. y cols., Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for portal hypertension, 1995).

### **Control evolutivo:**

Es necesario controlar la posible hemorragia intraabdominal y los hematomas cervicales en el periodo postoperatorio inmediato. Hay que prevenir una posible

insuficiencia prerrenal que podría desencadenarse por la intensa diuresis que a menudo se produce tras un TIPS manteniendo un correcto estado de hidratación.

La vigilancia de la permeabilidad de la derivación se suele realizar mediante ecografía Doppler y se ha indicado que un flujo inferior a 1.000 ml/min en la derivación y una velocidad de flujo portal inferior a 10 cm/sg indican insuficiencia de la derivación, aunque el “patrón de referencia” continúa siendo la portografía. Se debe realizar al cabo de 1 y 6 meses de efectuado el TIPS y una vez al año posteriormente, y siempre que aparezcan complicaciones (Jalan y cols., 1995b).

### **Resultados**

Los TIPS pueden realizarse con éxito en el 85-95% de los pacientes. Los fallos se deben principalmente a factores anatómicos que impiden cateterizar la vena porta. Se produce insuficiencia de la derivación en un 15-60% de los casos, dependiendo del método de valoración usado, de la duración del control y de la definición de la insuficiencia que se utilice (Jalan y cols., 1995b).

Tras la realización de un TIPS se produce recidiva de la hemorragia por varices en un 10-20% de los pacientes, asociado a insuficiencia de la derivación, en el 50% de los casos dentro de la primera semana. Puede abordarse el problema con una nueva angiografía y angioplastia con balón, aumentando la expansión de la endoprótesis o estableciendo otra derivación (Jalan y cols., 1995b).

La mortalidad global relacionada con la intervención es de aproximadamente un 1-2% y en un 10% de los pacientes se producen complicaciones relacionadas con el

procedimiento. Se presenta encefalopatía o ésta empeora en un 10-30% de los pacientes (Shiffman y cols., 1995).

La supervivencia tras los TIPS depende de la hepatopatía subyacente, con una mortalidad a 30 días que varía entre 3-20% y una supervivencia al año de 50-85% (Jalan y cols., 1995b).

### **Complicaciones**

La mayor parte de las complicaciones aparecen en una fase precoz tras el procedimiento. La mayor incidencia de complicaciones se derivan del paso transhepático de la aguja para alcanzar la vena porta, habiéndose descrito la punción accidental de la vesícula biliar, del colon, de la vía biliar o de la arteria hepática, generalmente sin consecuencias clínicas. La hemorragia intraperitoneal es la complicación más frecuente y grave.

Se ha descrito la migración de la derivación al sistema pulmonar pero no se producen problemas importantes al estar éstas fenestradas, lo que evita una obstrucción significativa del sistema vascular pulmonar (Jalan y cols., 1995b).

Tras los TIPS se produce encefalopatía hepática en menos del 10% de los pacientes cuando no hay antecedentes previos de la misma, pero puede aparecer en más del 25% de los casos cuando han existido episodios anteriores de encefalopatía. La mayoría de los pacientes suelen responder bien al tratamiento médico con lactulosa y aminoácidos de cadena ramificada pero no hay respuesta positiva en un 3% de los casos (Shioyama y cols., 1996) lo que puede hacer necesaria una reducción del diámetro de la endoprótesis (Jalan y cols., 1995b). Otra posibilidad terapéutica sería la oclusión mediante

embolización de los shunts esplenorrenales espontaneos que están presentes en el 24% de los pacientes con cirrosis, reduciendo así el shunt portosistémico total (Shiroyama y cols., 1996). La implantación de endoprótesis con 8-10 mm de diámetro puede disminuir la incidencia de encefalopatía (Conn y cols., 1997).

Se produce un empeoramiento transitorio de la función hepática en aproximadamente un tercio de los pacientes, explicable en parte por la hemorragia que induce la colocación de los TIPS, y en parte por el fenómeno de “robo sinusoidal”, unido con una alteración de la función microsómica. Sin embargo, se produce una mejoría aparente de la clasificación de Child por un mejor control de la ascitis (Jalan y cols., 1995b).

La insuficiencia de la derivación se define como un aumento del gradiente de presión portal a más de 12 mm Hg o un valor superior al 20% por encima del basal, con signos portográficos de estenosis u oclusión de la derivación. Se produce fundamentalmente por estenosis o trombosis de los TIPS o por trombosis de las venas suprahepáticas (Jalan y cols., 1995b). El fallo precoz de la derivación se debe generalmente a factores técnicos, como la cobertura incompleta del tracto parenquimatoso con la endoprótesis o la canulación prolongada del mismo durante el despliegamiento (Crecelius y cols., 1995). El fallo tardío se debe más comúnmente a hiperplasia de la pseudoíntima, que puede producir estenosis y trombosis del shunt, fenómeno que se produce con mayor frecuencia e intensidad en aquellos pacientes en los que el paso transhepático de la prótesis ha producido mayor ruptura de conductos biliares y mayor fuga biliar (Jalan y cols., 1995b). Recientes estudios sugieren que la bilis, o quizá el moco de la bilis, es el estímulo inflamatorio que inicia y/o perpetúa la endotelización hiperplásica de las endoprótesis (Conn y cols., 1997).



La estenosis de la endoprótesis con recurrencia de la HTP se produce en un 33-66% de los pacientes a los 6-12 meses después de su colocación. Puede tratarse mediante la dilatación con globo o con la colocación de una nueva prótesis (Shiffman y cols., 1995). En caso de trombosis se ha recurrido a tratamiento trombolítico (Miller-Catchpole, 1995).

Una complicación infrecuente es la sepsis, pues aunque se realiza profilaxis antibiótica se han descrito casos mortales. Se produce hemólisis en un tercio de los pacientes, con repercusión clínica en un 10% de los mismos y que desaparece con la endotelización de la derivación (Jalan y cols., 1995b). Con la formación de una neoíntima disminuye el traumatismo directo de las células rojas contra la endoprótesis, al igual que el flujo turbulento en el interior de la misma. Sin embargo, la formación de neoíntima frecuentemente no incluye los extremos de la prótesis que protruyen hacia la luz de la vena porta y de las venas hepáticas por lo que puede persistir cierto grado de hemólisis en algunos pacientes. En general, la hemólisis se resuelve espontáneamente en 12-15 semanas, pero en los casos severos puede ser necesaria alguna intervención terapéutica, estando indicado el trasplante hepático en los pacientes candidatos al mismo, o bien las transfusiones y una posible oclusión del TIPS en el resto de los pacientes (Sanyal y cols., 1996). Los índices actuales de morbilidad disminuirán en el futuro a medida que vaya aumentando la experiencia con éste procedimiento terapéutico (Coldwell y cols., 1995).

### **Efectos hemodinámicos:**

Los TIPS se asocian con similares alteraciones hemodinámicas que las creadas por los shunts quirúrgicos laterolaterales, con la importante diferencia de que mantienen

cierto grado de HTP como ocurre con los shunts quirúrgicos de pequeño diámetro. Proporcionan una descompresión portal efectiva y previenen la hemorragia por varices.

En estudios en los que se valora la hemodinámica sistémica y la función hepática parece que los TIPS se acompañan de un deterioro del síndrome hiperdinámico de la HTP con aumento del índice cardíaco y de la presión arterial media y con descenso de las resistencias vasculares sistémicas, del flujo hepático y del aclaramiento de verde de indocianina. Hay un incremento de la precarga con aumento de presiones en la aurícula derecha y de las presiones libre y en cuña de la arteria pulmonar. Por todo ello, debe valorarse cuidadosamente su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, los TIPS pueden empeorar la función hepatocelular al disminuir el flujo sanguíneo hepático (Rodríguez-Laiz y cols., 1995). Sin embargo, a estas alteraciones hemodinámicas se asocia una mejoría de los parámetros renales y un mejor control de la ascitis (François y cols., 1997) dado que se produce un aumento de la tasa de filtración glomerular y de la excreción urinaria de sodio, probablemente relacionado con un descenso de la concentración plasmática de aldosterona y de la actividad de renina asociado a una disminución de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina (Martinet y cols., 1997).

En el futuro quizá sea posible adecuar el diámetro del shunt a cada paciente, optimizando la hemodinámica regional y sistémica, para así minimizar el riesgo de hemorragia y disminuir la ascitis pero manteniendo el flujo hepático con un mínimo riesgo de encefalopatía o de fallo hepatocelular (Rodríguez-Laiz y cols., 1995).

### **Indicaciones:**

**-Hemorragia por varices:** La hemorragia por varices puede controlarse en un 80-90% de los casos con medidas convencionales como escleroterapia, ligadura con bandas elásticas o tratamiento farmacológico. Los TIPS pueden controlar la hemorragia en pacientes en los que ésta no se consigue controlar por estos medios (McCornick y cols., 1994). En comparación con la transección esofágica parece tener tasas inferiores de mortalidad y de recidiva hemorrágica; cursa con menos complicaciones sépticas pero presenta un incremento no significativo en los episodios de encefalopatía. Sin embargo, los TIPS pueden realizarse en pacientes que no serían candidatos a la cirugía (Jalan y cols., 1995c). Al reducir la HTP los TIPS son también útiles en hemorragias de localización ectópica como varices gástricas, rectales, anales, duodenales y de ostomías.

Como tratamiento preventivo de la recidiva hemorrágica su papel no está dilucidado pero parece que la tasa de la misma es más baja, aunque no comporta un incremento en la supervivencia. En comparación con la ligadura con bandas, los TIPS se asocian a una recidiva hemorrágica significativamente inferior (Jalan y cols., 1995b).

**-Ascitis refractaria:** Los TIPS son teóricamente útiles en la ascitis refractaria ya que reducen el gradiente de presión venosa hepática y disminuyen las fuerzas hidrostáticas involucradas en su formación (Shiffman y cols., 1995). Así, se ha observado mejoría de la ascitis en aquellos pacientes tratados con TIPS con insuficiencia hepática de grados de Child A o B, pero no en los C. Sin embargo, otros autores indican su uso en pacientes con síndrome hepatorenal ya que se induce natriuresis (Jalan y cols., 1995b).

Los TIPS logran el control de la ascitis refractaria a otros métodos en el 70% de los casos, aunque la supervivencia de los pacientes a los dos años del procedimiento es de solo un 34%, cifra similar a la informada con otras modalidades terapéuticas. Estos datos indican que la ascitis refractaria puede ser un acontecimiento terminal en la evolución de

la enfermedad hepática, por lo que debería considerarse un trasplante hepático (Martinet y cols., 1997).

Los TIPS han resultado también útiles para el control del hidrotorax del cirrótico (Shiffman y cols., 1995).

**-Otras indicaciones:** Los TIPS pueden aplicarse en la mayoría de los pacientes con HTP y se han utilizado en la gastropatía hipertensiva portal, en el hiperesplenismo, en el síndrome de Budd-Chiari (Blum y cols., 1995) y en la trombosis de la vena porta. En HTP de causa prehepática en la infancia los TIPS han demostrado disminución del gradiente de presiones portosistémicas con mejoría de las varices, del hiperesplenismo y de la malabsorción (Jalan y cols., 1995b). Sin embargo, la colocación de TIPS no mejora el recuento de plaquetas de forma predecible por lo que no deben utilizarse como terapéutica en pacientes con hemorragia mucosa severa recurrente causada por trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo (Sanyal y cols., 1996). También se pueden usar los TIPS para embolizar derivaciones portosistémicas grandes, ya espontáneas o quirúrgicas, que causan encefalopatía incapacitante (Jalan y cols., 1995b).

Los TIPS constituyen un puente eficaz para el trasplante hepático con la ventaja sobre las derivaciones quirúrgicas de no aumentar las dificultades técnicas durante el mismo (Suc y cols., 1995). Así, el paciente candidato a trasplante hepático que presenta hemorragia por varices debe ser tratado mediante escleroterapia o ligadura con bandas elásticas, recurriendo a los TIPS cuando la hemorragia recurre en el curso del tratamiento o no se controla adecuadamente con éste (Brown y cols., 1997).

Actualmente están desarrollándose estudios controlados, randomizados, comparando la eficacia de los TIPS respecto de la escleroterapia para valorar el posible futuro papel de ésta como terapia inicial de la hemorragia por varices (Miller-Catchpole, 1995).

### **Contraindicaciones**

Se consideran contraindicación absoluta la insuficiencia hepática rápidamente progresiva, la hepatopatía poliquística, la trombosis organizada de la vena porta y la obstrucción de la vena cava suprahepática. Como contraindicaciones relativas se incluyen la insuficiencia cardíaca, las coagulopatías, la encefalopatía hepática, el carcinoma hepatocelular y la sepsis (Jalan y cols., 1995b).

### **1.F.1.b.6. CIRUGIA DE URGENCIA**

En la hemorragia digestiva por varices debería, en general, evitarse la cirugía de urgencia pero puede ser necesaria ante el fracaso de otras técnicas en el control de la hemorragia (Sherlock y cols., 1996).

El tratamiento quirúrgico incluye las técnicas de transección esofágica y las derivaciones portosistémicas urgentes. Los resultados de la primera técnica han mejorado notablemente desde que se dispone de métodos de grapado automático. Los procedimientos de devascularización como el de Sugiura tienen un resultado variable y los índices de éxito en los países occidentales no son comparables a los obtenidos por los cirujanos japoneses (Schwartz, 1995).

El shunt porto-cava de urgencia elimina prácticamente el riesgo de hemorragia recurrente. La mortalidad es del 50% en pacientes con grado C de Child y del 20% en

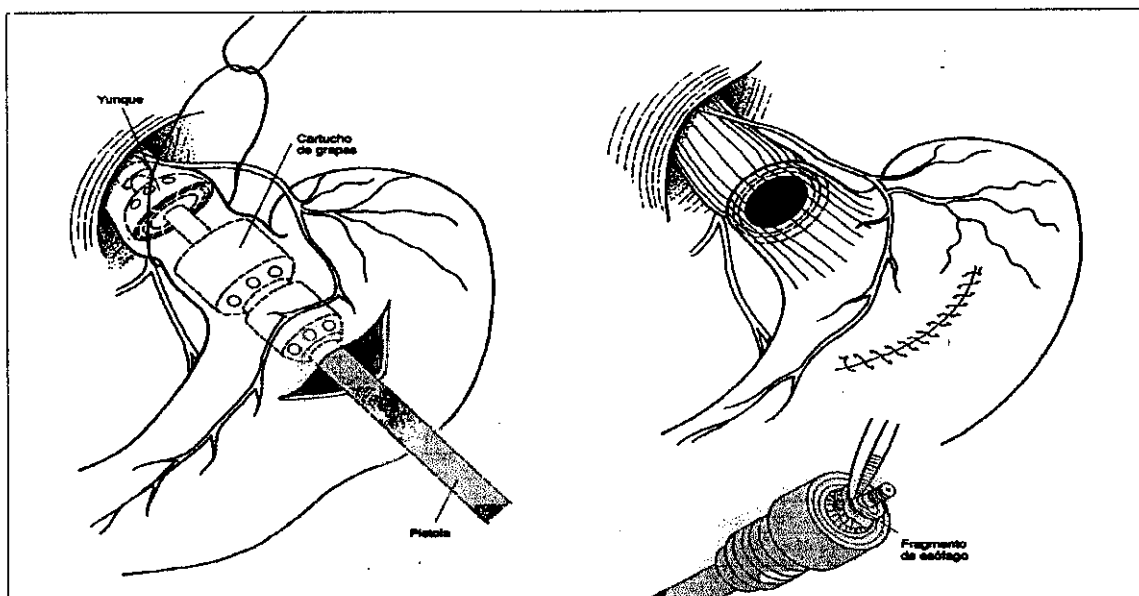
todos los pacientes; de los que sobreviven a la intervención solo el 20% sigue vivo a los 5 años. La encefalopatía hepática ocurre en el 31% de los casos, incluso con cirrosis moderada y discreta previa (Sherlock y cols., 1996). Estos datos, sin embargo, se deben comparar con la cifra básica de la mortalidad en aquellos pacientes que no se someten a la derivación urgente y que varía entre 66-73% (Schwartz, 1995).

La derivación porto-cava urgente no ha sido aceptada mundialmente, precisa de experiencia para su realización y en la actualidad no está indicada. Si la hemorragia no se controla con los medios habituales se recomienda la transección esofágica con grapadora; otra alternativa sería el shunt mesentérico-cava de urgencia, aunque éste último cursa con una elevada mortalidad en pacientes con grado C de Child. En la edad pediátrica y en adultos con obstrucción portal prehepática y función normal del hígado, la hemorragia casi siempre se detiene de manera espontánea, precisando poco más que medidas generales de apoyo con reposición de volumen (Schwartz, 1995).

#### **1.F.1.b.6.α. TECNICAS DE DESCONEXION**

##### **Transección esofágica con grapadora:**

El objetivo de esta técnica es la oclusión de las venas del plexo submucoso del esófago (Moreno, 1994). Tras gastrotomía anterior y sutura de las varices gástricas, se introduce una grapadora circular en el esófago distal previamente disecado, anudando una sutura pasada a su alrededor y por encima del cardias sobre el vástago del instrumento; tras cerrar y activar el mecanismo queda realizada una sección y anastomosis esofágica (Sherlock y cols., 1996). Se suele añadir la ligadura de la vena gástrica izquierda (Hermann y cols., 1995) (FIGURA 14).



**Fig. 14.** Transección esofágica con grapadora circular. (Tomado de Sherlock S. *Enfermedades del Hígado y Vías Biliares*, 1996).

La transección con grapas detiene la hemorragia en todos los pacientes; el tiempo de intervención es corto, la mortalidad es baja y cursa con pocas complicaciones (Sherlock y cols., 1996). Su facilidad técnica la hace accesible a gran número de cirujanos (Moreno, 1994).

Sin embargo, se ha descrito una elevada mortalidad, que oscila entre 60 y 100% cuando se aplica esta técnica en pacientes con elevado riesgo (Child C) tras el fracaso de la terapéutica endoscópica (Willson y cols., 1994).

La transección esofágica mantiene la perfusión hepática a través de la vena porta, pero también mantiene elevada la presión sinusoidal, lo que permite la aparición de ascitis. Al no disminuir la presión portal se favorece la recanalización y la neoformación de flebectasias entre los extremos de los vasos seccionados (Moreno, 1994), lo que dará lugar en el 40-50% de los casos a la reaparición de las varices y a la recidiva de la hemorragia (Hermann y cols., 1995), frecuentemente en el plazo de los dos primeros años (Sherlock y cols., 1996).

Tras la transección esofágica la erosión en la línea de sutura con grapas ha sido citada como causa frecuente de recidiva hemorrágica, aunque generalmente es de baja intensidad y de patogenia desconocida, pudiendo estar implicado el reflujo ácido (Kaye y cols., 1992).

La supervivencia a los 5 años tras la transección esofágica es del 75% en los pacientes operados por HTP secundaria a trombosis venosa portal con hígado normal, en tanto que es del 40% para aquellos con cirrosis, que sufren una elevada mortalidad operatoria (Hermann y cols., 1995). Un tercio de los pacientes mueren durante su ingreso hospitalario, generalmente por insuficiencia hepática (Sherlock y cols., 1996).

La transección esofágica no está indicada en la profilaxis ni en la cirugía electiva (Sherlock y cols., 1996), aunque puede ser útil en pacientes con extensa trombosis venosa en los cuales hayan fallado otros métodos de control no quirúrgico (Hermann y cols., 1995).

#### **Desvascularización esófago-gástrica de Sugiura-Futugawa:**

Descrita en 1977, esta intervención consta de dos tiempos: torácico, con amplia desvascularización paraesofágica hasta la vena pulmonar inferior, apertura del esófago y ligadura de las venas submucosas y un tiempo abdominal con esplenectomía, desvascularización del esófago abdominal y del cardias, vaguectomía selectiva y piloroplastia. Se puede realizar en uno o dos tiempos (Durán, 1993). Los buenos resultados descritos con esta técnica por sus autores y otros cirujanos japoneses no han podido ser igualados en los países occidentales.



Sin embargo, en informes recientes en los que se utiliza un procedimiento de Sugiura modificado, con un abordaje único abdominal o torácico y utilizando grapadoras mecánicas para la sección y anastomosis del esófago, lo que conlleva una importante reducción del tiempo operatorio, se demuestra una mejoría en la función hepática, quizá porque la transección del esófago conlleva la abolición de colaterales portosistémicas y un incremento del flujo sanguíneo hepático (Tsimoyiannis y cols., 1997).

#### **1.F.1.b.6.β. SHUNTS QUIRURGICOS PORTOSISTEMICOS**

El objetivo de estas intervenciones sería reducir la presión venosa portal manteniendo el flujo sanguíneo hepático total, principalmente el portal, y sobre todo evitar la alta incidencia de encefalopatía, pero no existe ningún procedimiento que cumpla estos postulados. La función hepática se deteriora siempre después del shunt y finalmente será la reserva funcional hepática la que determine la supervivencia de los pacientes (Sherlock y cols., 1996).

Según el procedimiento elegido puede diferenciarse entre técnicas de derivación tronculares, en las cuales se usa la vena porta y técnicas radicales, utilizando la vena esplénica o la vena mesentérica superior. Igualmente pueden diferenciarse entre derivaciones no selectivas, que descomprimen todo el territorio visceral portal y derivaciones selectivas en las que solo se descomprime la región esofágica y proximal gástrica (Moreno, 1994).

Los pacientes candidatos para cualquier tipo de shunt derivativo deben tener antecedentes de una hemorragia por varices con HTP, estar en buenas condiciones físicas y su edad preferentemente ha de ser menor a 50 años, pues después de los 40 años la supervivencia es menor y la encefalopatía es dos veces más frecuente. Deben estar entre

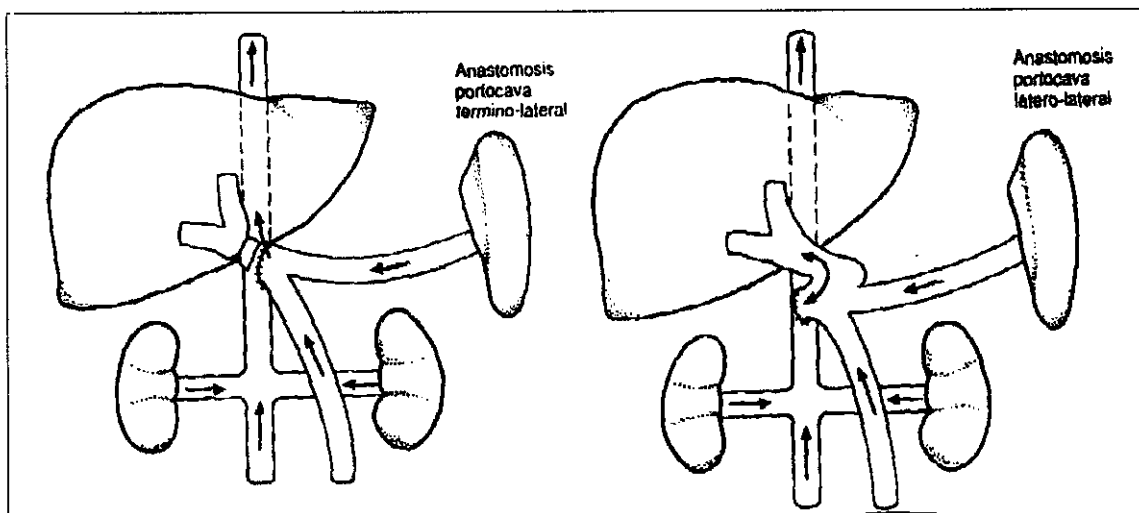
los grados de Child A o B y no tener antecedentes de encefalopatía, con bilirrubina sérica menor de 2,5 mg/dl en los casos de insuficiencia hepática no biliar, con albúmina mayor de 3 g/dl y sin ascitis (Sherlock y cols., 1996).

### **Derivaciones no selectivas**

Proporcionan un excelente control de la hemorragia en un 90% de los casos. Los pacientes con bajo riesgo quirúrgico, con buena función hepática (Child A y B) y en situaciones electivas tienen una mortalidad operatoria próxima al 10%, pero aquellos con alto riesgo (Child C) llegan al 36%, aumentando hasta el 60% en situaciones de emergencia. La supervivencia global a los 5 años es del 54% con un 10% de incidencia de recidiva hemorrágica y un 22-40% de encefalopatía. En la actualidad los shunts totales prácticamente han desaparecido del repertorio quirúrgico, siendo sustituidos por los TIPS, que constituyen el tipo de shunt total de elección (Hermann y cols., 1995).

### **-Shunts porto-cava:**

En 1877 Eck realizó por primera vez un shunt porto-cava en el perro. Es el método más eficaz para reducir la HTP en el hombre. En esta técnica, la vena porta se anastomosa a la vena cava inferior de forma término-lateral o latero-lateral. Disminuye tanto la presión sanguínea portal como la presión venosa hepática y aumenta el flujo hepático arterial. El shunt término-lateral probablemente disminuye más la presión portal que el latero-lateral, siendo la diferencia de éste descenso de unos 10 mm Hg (Sherlock y cols., 1996) (FIGURA 15).



**Fig. 15.** Tipos de anastomosis porto-cava. (Modificado de Sherlock S. *Enfermedades del Hígado y Vías Biliares*, 1996)

Técnicamente es más sencilla de realizar la técnica término-lateral, pues la presencia de un lóbulo cuadrado hipertrófico, frecuente en estos casos, dificulta la realización de la anastomosis latero-lateral. El efecto hemostático de la derivación porto-cava es inmediato al producir una intensa descompresión portal y es de efecto duradero en el 82-90% de los enfermos. La anastomosis latero-lateral induce una rápida desaparición de la ascitis al conseguir una mayor descompresión sinusoidal, incluso con inversión del flujo portal, efecto más discutible con la técnica término-lateral. Se produce también mejoría del hipersplenismo (Moreno, 1994).

La mortalidad con esta técnica de derivación porto-cava, especialmente en el grupo de alto riesgo tratado de forma urgente es elevada alcanzando entre 40-85%. En cirugía electiva en pacientes de bajo riesgo la mortalidad oscila entre 2-12%. La anastomosis porto-cava cursa con deterioro hepático progresivo y la frecuencia de encefalopatía oscila entre el 25-60% de los pacientes (Moreno, 1994).

En la actualidad la cirugía porto-cava de derivación se practica con poca frecuencia, dadas sus complicaciones y por el hecho de dificultar un trasplante hepático posterior por

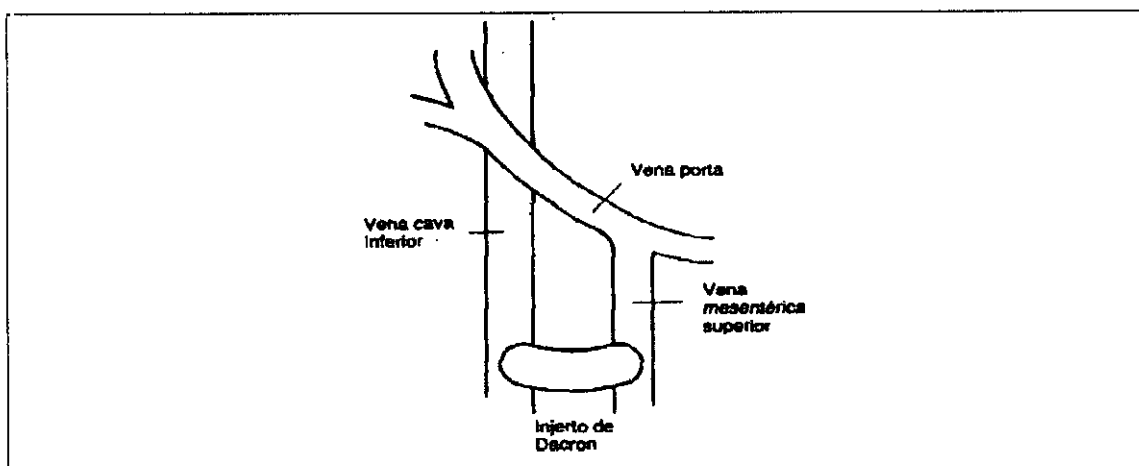
la extensa disección hiliar necesaria. En la cirrosis la anastomosis porto-cava termino-lateral raramente se realiza, pero puede ser aún útil en la cirrosis biliar primaria precoz, en la fibrosis hepática congénita con buena función hepatocelular y en la obstrucción de la vena porta en el hilio hepático (Sherlock y cols., 1996).

Sin embargo, en una reciente revisión de 400 pacientes, intervenidos de forma urgente mediante shunt porto-cava durante 27 años, Orloff y cols. demuestran una impresionante mejoría de sus resultados más recientes con un 99% de control de la hemorragia, 0'5% de trombosis del shunt y supervivencia a los 30 días, 5, 10 y 15 años de 85, 78, 71 y 57% respectivamente. Ocurrió encefalopatía en el 8% de los pacientes. La serie incluye pacientes A, B y C de Child, tratados inicialmente con vasopresina y sometidos precozmente a shunt porto-cava, latero-lateral en el 85% de los casos. Atribuyen su éxito a un tratamiento rápido, simplificado y cuidadoso con un seguimiento prolongado insistiendo en la abstención de alcohol y en el control proteico dietético. Estos autores incluso ponen en duda la idea de que la cirugía hiliar previa ponga en peligro el posterior trasplante, el cual además en muchas ocasiones puede no estar indicado en pacientes alcohólicos (Orloff y cols., 1995).

#### **-Shunts mesentérico-cava:**

Estas técnicas consisten en la anastomosis entre la vena mesentérica superior y la vena cava inferior. Fue descrita en primer término como derivación latero-terminal en la que la vena cava inferior era seccionada a nivel de las venas ilíacas y movilizada para anastomosarla a la cara lateral de la vena mesentérica superior. Puede estar indicado en niños de corta edad con trombosis portal, en los que el calibre de otras venas es muy reducido (Moreno, 1994).

Generalmente se recurre a la posterior modificación de la anastomosis meso-cava en H con un injerto entre ambos vasos, que puede ser autólogo o heterólogo, frecuentemente de Dacron (Moreno, 1994) (FIGURA 16).



**Fig. 16.** Shunt mesentérico-cava con injerto de Dacron. (Tomado de Sherlock S. Enfermedades del Hígado y Vías Biliares, 1996)

Tras un shunt mesentérico-cava la vena porta permanece permeable pero su flujo es incierto (Sherlock y cols., 1996). En el aspecto hemodinámico la derivación mesentérico-cava se comporta prácticamente como una derivación troncular (Moreno, 1994). Con el tiempo es frecuente la obstrucción del shunt con recurrencia de la hemorragia. El shunt mesentérico-cava no interfiere con un posible trasplante hepático posterior (Sherlock y cols., 1996).

Esta derivación puede estar indicada en enfermos adultos con ascitis y mínima perfusión sanguínea del hígado a través de la vena porta. Otra indicación sería el síndrome de Budd-Chiari, en el cual el shunt mesentérico-cava es de más fácil realización que las derivaciones porto-cava (Moreno, 1994).

El interés por esta técnica ha aumentado de nuevo desde que Sarfeh y cols. describieran en 1983 el shunt porto-cava en H con interposición de una prótesis de PTFE

de pequeño diámetro que consigue mantener parcialmente el flujo hepático portal, reduciendo el riesgo de encefalopatía y de fallo hepático (D'Amico y cols., 1995). Posteriormente, en 1987, se introdujo esta misma técnica de interposición en situación meso-cava con prótesis de PTFE anillada de pequeño diámetro (Paquet y cols., 1995). El uso de diámetros de 8-10 mm produce una reducción en la presión portal superior al 40% (D'Amico y cols., 1995).

La prótesis de 8 mm mantiene el flujo hepatópeto a largo plazo en el 70-85% de los casos y cursa con un 15% de encefalopatía generalmente no incapacitante. La tasa de recidiva hemorrágica es del 10% aproximadamente. La supervivencia a los 3 años es del 94% y 71% para los estadios A y B de Child respectivamente (Bondia y cols., 1996), posiblemente porque el mantenimiento del flujo hepatoportal previene el deterioro acelerado de la función hepatocelular. En caso de trasplante hepático no dificulta la técnica quirúrgica y además es fácilmente suprimible (Paquet y cols., 1995).

Para algunos autores es preferible la prótesis de 10 mm al tener una menor incidencia de trombosis de la derivación, aunque es menos segura en cuanto al mantenimiento del flujo hepatópeto. La menor frecuencia de trombosis de la vena porta que se presenta con la utilización de las prótesis de 10 mm en relación con las prótesis de 8 mm, es también importante ante un posible trasplante hepático futuro (Scudamore y cols., 1996).

### **-Shunt espleno-renal proximal:**

Descrita por Linton en 1947, esta intervención comporta esplenectomía, disección de la vena esplénica y anastomosis del extremo distal de la misma con la vena renal izquierda. Su resultado hemodinámico es similar al de una derivación troncular, con reducción del flujo portal hacia el hígado. La trombosis de la derivación es frecuente.

Actualmente, está casi abandonada (Moreno, 1994) aunque puede ser de utilidad en casos con obstrucción portal extrahepática, especialmente en la infancia (Durán, 1993).

### **Derivaciones selectivas**

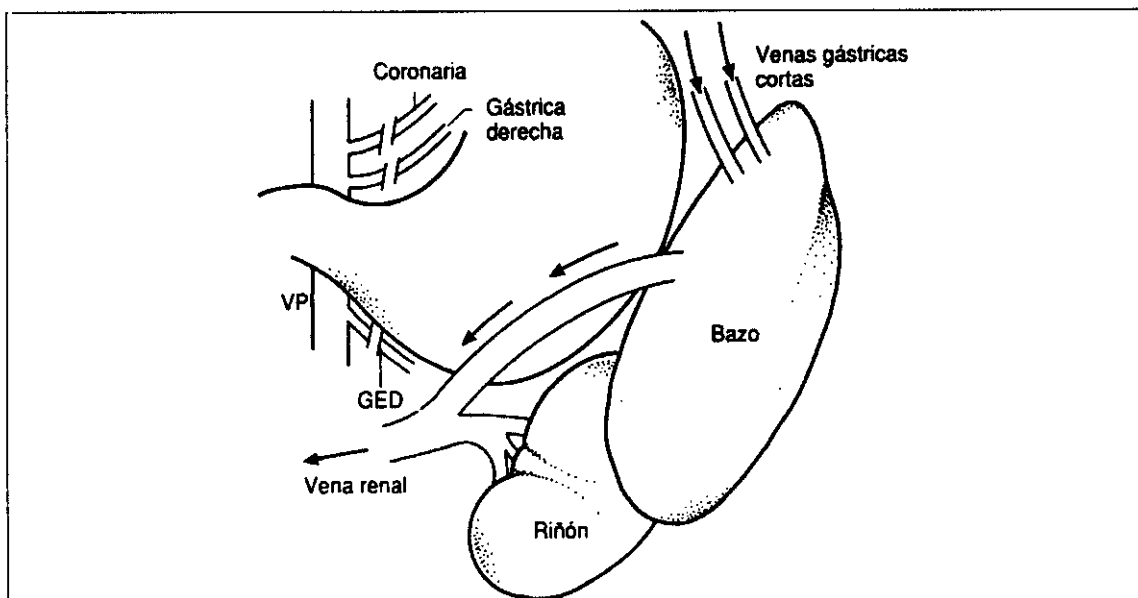
Bajo ésta denominación se incluyen las intervenciones cuyo planteamiento teórico es lograr la descompresión selectiva de los territorios viscerales implicados en el desarrollo de las varices esófago-gástricas, manteniendo intacta la presión preoperatoria en el resto del territorio esplácnico, lo que respetaría el flujo sanguíneo a través de la vena porta (Moreno, 1994).

Estas intervenciones consiguen un buen control de la hemorragia en el 90% de los pacientes con menor riesgo de encefalopatía (13%). La mortalidad operatoria, reflejo de la selección de los pacientes, oscila entre 0-8%, pero puede llegar al 22% cuando se realiza en pacientes que continúan sangrando tras escleroterapia de varices. Actualmente su indicación se limitaría a pacientes con buena función hepática (Hermann y cols., 1995).

Se consideran como intervenciones derivativas selectivas el shunt espleno-renal distal de Warren y el shunt coronario-cava de Inokuchi.

#### **-Shunt espleno-renal “distal” selectivo:**

Descrito por Warren en 1967, implica la ligadura de las venas coronaria, gástrica derecha y gastroepiplóica derecha, con anastomosis de la vena esplénica a la vena renal izquierda conservando el bazo. Se permite el drenaje de las venas gástricas cortas al bazo (FIGURA 17). El flujo sanguíneo portal se mantiene, al menos inicialmente.



**Fig. 17.** Shunt esplenorrenal distal. VP: vena porta. GED: vena gastroepiplóica derecha. (Tomado de Sherlock S. *Enfermedades del Hígado y Vías Biliares*, 1996)

Warren y cols. describen una mortalidad operatoria del 4,1% con supervivencia a los 5 años del 49% y tasas de encefalopatía del 12%, con un 30% de encefalopatía subclínica y permeabilidad de los shunts. Desgraciadamente, no se han confirmado estos resultados en otros estudios, presentando una mortalidad a los 30 días del 13% en casos no selectivos, en contraste con un 9% en los selectivos, con una recidiva de la hemorragia similar y tasas de encefalopatía en los pacientes que sobreviven 30 días del 45% en los casos no selectivos y de un 51% en los selectivos (Sherlock y cols., 1996).

En una reciente revisión comparativa entre el shunt porto-cava y el espleno-renal distal, no se pudieron encontrar diferencias significativas en cuanto a la incidencia de encefalopatía ni de recidiva hemorrágica y el pequeño descenso encontrado en la tasa de encefalopatía y de mortalidad a largo plazo no alcanza significación estadística. Sin embargo, ésta intervención requiere cirujanos con experiencia al ser una operación técnicamente más difícil (D'Amico y cols., 1995).



El shunt esplenorrenal distal obtiene buenos resultados en la cirrosis no alcohólica, especialmente cuando las varices gástricas son el principal problema. También estaría indicado en la esquistosomiasis y en la obstrucción de la vena porta cuando la vena esplénica está permeable. La perfusión portal del hígado no se mantiene durante mucho tiempo. La realización de esta técnica no interfiere con el trasplante hepático posterior.

#### **-Derivación coronario-cava distal con esplenectomía:**

Descrita por Inokuchi en 1970, consiste en disección de la vena coronaria estomáquica, seccionándola a nivel de su confluencia con el tronco esplenomesaraico y anastomosándola con la vena cava inferior mediante la interposición de un segmento venoso de femoral superficial. Requiere esplenectomía (Moreno, 1994).

#### **Resultados generales de los shunts**

La mortalidad en pacientes de bajo riesgo es de un 5% con supervivencia a los 5 años del 65-79%. En los casos de alto riesgo la mortalidad es del 50% siendo la causa más frecuente de muerte la insuficiencia hepática.

La obstrucción de las derivaciones se debe a menudo a la cirugía sobre una vena porta patológica y con frecuencia es mortal. La obstrucción tardía del shunt por fibrosis es infrecuente.

Si esta cirugía es efectiva desaparecen las venas colaterales de la pared abdominal, disminuye el tamaño del bazo y desaparecen las varices esofagogástricas a los 6-12 meses de realizar la intervención. La presión portal y el flujo sanguíneo hepático disminuyen, lo que unido al progreso de la enfermedad de base, explican el deterioro de

la función hepática. Puede presentarse ictericia en relación con hemólisis y alteración de la función hepática.

Tras la realización de una derivación portosistémica es frecuente el desarrollo de edema en zonas declives como consecuencia de la disminución de la presión portal que se asocia a la persistencia de una concentración baja de albúmina en plasma, por lo cual el líquido tiende a localizarse preferentemente en las zonas declives más que en la cavidad abdominal.

La permeabilidad de los shunts quirúrgicos debe confirmarse periódicamente mediante ecografía, TAC, RM o angiografía y siempre ante la aparición de complicaciones.

La encefalopatía que se desarrolla como complicación de estas técnicas puede ser transitoria. Aparecen alteraciones crónicas en el 20-40% de los pacientes con modificaciones de la personalidad en aproximadamente de un tercio de los mismos. La incidencia de encefalopatía hepática aumenta con el tamaño del shunt. Tienen mayor riesgo de encefalopatía los pacientes con una enfermedad hepática progresiva y los de edad avanzada, quizá por los cambios cerebrales subyacentes al envejecimiento.

Se han descrito otras raras complicaciones como mielopatía con paraplejía y un síndrome cerebeloso parkinsoniano (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.F.1.b.6.χ. TRASPLANTE HEPATICO**

Una vez controlada la hemorragia, todos los pacientes cirróticos deberían incluirse en un programa de trasplante y realizarse éste lo antes posible si está indicado (Sherlock

y cols., 1996). Aunque el tratamiento definitivo de la HTP y de la hepatopatía es el trasplante, es evidente que éste no es el tratamiento primario de la hemorragia por varices. Es más, la complejidad del trasplante, la mortalidad inicial, la necesidad de inmunosupresión de por vida y la escasez de donantes pueden impedir la indicación generalizada de ésta modalidad terapéutica para todos los cirróticos con hemorragia por varices.

En enfermos seleccionados la supervivencia con técnicas derivativas o de desconexión es similar a la del trasplante. El trasplante está especialmente indicado en pacientes con hepatopatía progresiva terminal con o sin HTP. La posible indicación futura de un trasplante de hígado debe ser considerada siempre que se realiza otro tratamiento quirúrgico previo (Bondía y cols., 1996).

La mortalidad hospitalaria de las técnicas de trasplante es del 12%, con una supervivencia a los 5 años del 72%. No cursa con recidiva hemorrágica ni encefalopatía (Hermann y cols., 1995). Sin embargo, en muchos centros el alcoholismo activo o el abuso de drogas es considerado una contraindicación relativa para el trasplante. Los pacientes con abstinencia sí son candidatos, pero debe excluirse la existencia de toxicidad relacionada con el alcohol en otros órganos como el corazón o el páncreas y en el sistema nervioso central que pudiera aumentar la mortalidad perioperatoria (Jaffe y cols., 1996).

#### **1.F.1.b.6.8. METODOS EXPERIMENTALES:**

En fechas recientes se ha sugerido por diversos autores el uso de una bomba mecánica para el tratamiento de la HTP. Este sistema está basado en la descripción inicial de Habib y cols. que en 1991 demostraron un descenso de la presión portal en el cerdo

mediante el incremento mecánico del flujo sanguíneo portal hepático. Cardoso y cols. demostraron con este sistema una mejora en la función hepática, sin efectos perjudiciales para el hígado (Bernadich y cols., 1996).

El uso de una bomba aspirante / impelente de flujo constante se acompaña de un descenso marcado de la presión portal y de la derivación portosistémica, sin cambios significativos en la hemodinámica sistémica ni en la esplácnica. Al contrario que la mayoría de los métodos terapéuticos para el tratamiento de la HTP, que disminuyen el flujo sanguíneo hepático, con el bombeo mecánico se produce un aumento del mismo con mejoría de la función hepática, posiblemente como resultado de un aumento en el número de sinusoides y de hepatocitos bien perfundidos.

Este método ha sido probado en el ser humano durante la cirugía de trasplante hepático con resultados similares en cuanto a disminución de la presión portal y con aumento del flujo sanguíneo hepático (Bernadich y cols., 1996) aunque para algunos autores el efecto de disminución de la presión portal no sería generalmente suficiente para el control de la hemorragia por varices (Zimmon, 1996). Sin embargo, el efecto obtenido a corto plazo con el bombeo mecánico debería estimular posteriores investigaciones en el campo de la biotecnología para la obtención de una posible terapia de apoyo en los pacientes con cirrosis avanzada y hemorragia incontrolada (Bernadich y cols., 1996).

#### **1.F.1.c. TRATAMIENTO PROFILACTICO DE LA HEMORRAGIA RECURRENTE**

Se utilizan en general los medios endoscópicos, fundamentalmente la escleroterapia, estando en valoración la ligadura con bandas elásticas. La cirugía, puede ser también otra

opción estando indicados los diferentes procedimientos decompresivos descritos al abolir virtualmente el riesgo de recidiva de la hemorragia, aunque no obtienen una mejoría significativa de la supervivencia en comparación con la escleroterapia, y cursan con mayor incidencia de encefalopatía y de insuficiencia hepática. El shunt espleno-renal distal y el meso-cava en H son mejores opciones que el shunt porto-cava (D'Amico y cols., 1995). En un reciente estudio prospectivo comparando el shunt espleno-renal distal con el shunt meso-cava en H, con prótesis de 10 mm de diámetro, los autores encuentran una mayor incidencia de encefalopatía hepática y de trombosis de la derivación con la segunda técnica. Una posible explicación al menor índice de encefalopatía con el shunt espleno-renal es el hecho de que la sangre de la vena esplénica tiene una concentración más baja de  $\text{NH}_3$  que la sangre de la vena mesentérica, como ha podido ser demostrado mediante cateterismo selectivo de los shunts. Sin embargo, teniendo en cuenta otros parámetros como el índice de recidiva hemorrágica, la mortalidad operatoria y las complicaciones postoperatorias, los resultados son similares (Mercado y cols., 1996).

Cuando existe trombosis venosa prehepática, frecuente en niños y adultos jóvenes, con buena función hepatocelular, las opiniones difieren. Algunos pacientes soportan episodios repetidos de hemorragia por varices sin problemas, pero por otro lado en ellos los resultados de la cirugía son mucho más alentadores. En consecuencia muchos autores sugieren una conducta agresiva con derivaciones espleno-renales distales o centrales o bien anastomosis meso-cava. La frecuencia de encefalopatía ha sido insignificante (Schwartz, 1995). Sin embargo, puede ser una cirugía difícil al no encontrarse venas adecuadas para el shunt; incluso venas aparentemente normales en la venografía pueden resultar no adecuadas por la extensión del proceso trombótico original. Además, en los niños las venas son pequeñas y difíciles de anastomosar, lo que unido a la gran cantidad de colaterales existentes puede aumentar las dificultades técnicas. A pesar de todo ello los resultados en series recientes han mejorado de forma importante (Sherlock y cols.,

1996). En aquellos pacientes que presentan dificultades técnicas para la práctica de una anastomosis portosistémica, se pueden realizar intervenciones de devascularización tipo Sugiura (Schwartz, 1995).

En situaciones de obstrucción segmentaria del sistema portal, puede recurrirse al by-pass de la zona obstruida, con interposición de una prótesis entre las venas permeables del mismo sistema portal, evitando así una anastomosis portosistémica y facilitando el flujo hepatoportal (Silvestri y cols., 1995). Si la HTP segmentaria es secundaria a obstrucción selectiva de la vena esplénica, la esplenectomía es el procedimiento terapéutico de elección ya que es curativa (Arias y cols., 1989).

En pacientes con obstrucción presinusoidal por fibrosis portal los resultados del tratamiento quirúrgico de derivación son muy satisfactorios. Los pacientes con esquistosomiasis constituye un grupo único al ser muy propensos a la encefalopatía por derivación, lo que indicaría una derivación espleno-renal selectiva o una devascularización (Schwartz, 1995). La función de la cirugía descompresiva es menos clara en los pacientes cirróticos, que presentan un deterioro inmediato después de una derivación. Los criterios de Child y otras valoraciones no han permitido predecirlo por completo y solo se relacionan con la evolución postoperatoria inmediata. Es posible anticipar mejores resultados en pacientes con cirrosis biliar que en quienes padecen una cirrosis nutricional, alcohólica o criptogénica.

En pacientes con insuficiencia hepática severa tras el control agudo de la hemorragia lo más apropiado es un trasplante hepático ortotópico (Schwartz, 1995), que es el único tratamiento curativo de la HTP y de la hepatopatía subyacente. Sin embargo, en pacientes con bajo riesgo quirúrgico (Child A o B) y en situaciones electivas, el shunt selectivo espleno-renal distal parece de elección ante hemorragias por varices que no se

controla con escleroterapia. Igualmente ésta técnica podría ser de elección en aquellos pacientes en los que no es posible la escleroterapia crónica (personas que viven lejos de un hospital, pacientes no fiables para el seguimiento y enfermos con varices gástricas o con gastropatía hipertensiva portal). La supervivencia del 70% a los dos años para todos los pacientes con shunts quirúrgicos se puede comparar favorablemente con el 68% de supervivencia tras un periodo de tiempo similar después del trasplante hepático ortotópico. Los TIPS deberían reservarse como tratamiento de soporte para pacientes con un elevado riesgo operatorio que se encuentran en espera de trasplante hepático (Becker y cols., 1996).

#### **1.F.1.c.1. CONTROL FARMACOLOGICO DE LA CIRCULACION PORTAL:**

En la actualidad están abiertas numerosas líneas de investigación para lograr el control de la HTP por medios farmacológicos. En teoría, la presión y el flujo sanguíneo portal pueden reducirse disminuyendo el gasto cardiaco, reduciendo el flujo sanguíneo por medio de vasoconstricción esplácnica o venodilatación esplácnica, reduciendo la resistencia vascular intrahepática o, por supuesto, realizando un shunt portosistémico. El método de elección sería reducir la presión disminuyendo las resistencias, antes que disminuyendo el flujo sanguíneo, ya que con el primer método se conserva el flujo portal y por consiguiente, la función hepática (Sherlock y cols., 1996).

##### **1.F.1.c.1.α. Disminución del gasto cardiaco:**

Puede realizarse por bloqueo de los receptores  $\beta_1$  del miocardio con propranolol (bloqueante  $\beta$  no selectivo). El metoprolol y el atenolol son bloqueantes selectivos  $\beta_1$ ,

pero son menos eficaces que el propranolol para disminuir la presión portal (Sherlock y cols., 1996).

La administración crónica de propranolol mejora la gastropatía hipertensiva portal en pacientes cirróticos, como se demuestra por disminución del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, sin afectar los niveles sanguíneos de gastrina y por disminución del flujo esplácnico (Shigemori y cols., 1994). Sin embargo, la utilización de  $\beta$  bloqueantes en pacientes con hemorragia aguda puede alterar los mecanismos fisiológicos básicos de compensación de la hipovolemia (Panés y cols., 1994a).

El propranolol es muy efectivo para prevenir el primer episodio de hemorragia por varices en pacientes con cirrosis no complicada por otras causas y disminuye el riesgo de recidiva hemorrágica de la gastropatía hipertensiva portal severa (Feu y cols., 1995).

Los  $\beta$  bloqueantes son los primeros agentes que demuestran una reducción en el riesgo inicial y recurrente de episodios de hemorragia. Sin embargo, solo un 12% de los pacientes tratados con éstos fármacos bajan del umbral de 12 mm Hg de gradiente de presión portal. Un 36% adicional presentan una reducción de la presión portal igual o superior al 20% de la previa, con una reducción significativa del riesgo de hemorragia. Estos resultados se logran en seguimientos prolongados, superiores a 3 meses, por lo que la influencia de esta medicación en el manejo de la recurrencia en pacientes con alto riesgo (clase C de Child) puede ser escasa (Westaby, 1995).

Actualmente se están investigando diferentes asociaciones farmacológicas, como asociar a los  $\beta$ -bloqueantes 5-mononitrato de isosorbida o espironolactona que parecen aumentar los efectos del propranolol sobre la presión portal (D'Amico y cols., 1995).



**1.F.1.c.1.β. Disminución del flujo venoso portal:**

La vasopresina, la glipresina, la somatostatina y el propranolol actúan como vasoconstrictores esplácnicos (Sherlock y cols., 1996).

**1.F.1.c.1.χ. Vasodilatadores portales e intrahepáticos:**

El músculo liso de la vena porta tiene receptores  $\alpha_1$ . El Prazosin, agente bloqueante  $\alpha$  adrenérgico ha sido utilizado en base al supuesto de una hiperactividad del sistema simpático en el paciente con cirrosis, obteniendo una disminución de la presión portal y un aumento del flujo sanguíneo hepático lo que indica una reducción de la resistencia hepática sinusoidal. Con la administración de Prazosin se produce mejoría de la función hepática pero con un empeoramiento de la función renal y un aumento de la retención de sodio y agua, y por ello se asocia con propranolol o con furosemida (Albillos y cols., 1995b).

Las colaterales portosistémicas están probablemente dilatadas al máximo y tienen una capa de músculo liso poco desarrollada por lo que responden menos a estímulos vasodilatadores. Sin embargo, la serotonina, potente vasoconstrictor del lecho portal cuyos efectos están mediados por receptores  $S_2$ , parece tener también efecto vasoconstrictor en los vasos colaterales. La ketanserina, inhibidor de la serotonina, disminuye la presión portal en la cirrosis, pero con complicaciones como la encefalopatía que contraindican su uso.

El aumento de resistencia al flujo portal en el hígado es principalmente debido a la existencia de nódulos y fibrosis, y por tanto no se puede modificar con fármacos, pero en una parte se debe a un componente de tono venomotor que puede reducirse con  $PGE_1$  e

isoprenalina. El efecto puede producirse sobre los miofibroblastos contráctiles presentes en los septos fibrosos y alrededor de los sinusoides (Sherlock y cols., 1996).

La nitroglicerina o el 5-dinitrato o mononitrato de isosorbida reducen la presión portal probablemente por vasodilatación sistémica, pero también por una pequeña disminución de la resistencia intrahepática (Sherlock y cols., 1996). El 5-mononitrato de isosorbida asociado al propranolol aumenta significativamente la reducción de la presión portal inducida por el propranolol y no produce efectos adversos en la perfusión ni en la función hepática (D'Amico y cols., 1995).

El verapamilo, antagonista de los canales del calcio, reduce el gradiente de presión venosa hepática y la resistencia intrahepática pero este efecto no se ha confirmado en estudios en pacientes cirróticos.

Dada la hiperactividad del sistema simpático en el cirrótico, se ha utilizado la clonidina, sustancia con efecto agonista adrenérgico  $\alpha_2$  central e inhibidor del tono adrenérgico periférico, que cuando se administra por vía intravenosa disminuye la resistencia al flujo vascular hepático postsinusoidal en la cirrosis alcohólica. Su efecto principal puede ser más central que hepático (Sherlock y cols., 1996).

Con el uso de estrógeno-progestágenos se ha descrito también una reducción de la presión portal por descenso en las resistencias venosas portocolaterales, sin reducción del aflujo esplácnico. Se desconoce si éste efecto está mediado por un incremento de los receptores para esteroides o por un aumento de su sensibilidad a estas hormonas (Piqué, 1995). Esta terapéutica puede ejercer sus efectos por diversos mecanismos: inducción de cambios en la respuesta vascular frente a catecolaminas, vasopresina y metabolitos del ácido araquidónico; inhibición de la angiogénesis; cambios morfológicos en la pared

vascular y alteraciones en la coagulación sanguínea (Panés y cols., 1994c). Debido a sus efectos secundarios, especialmente en el sexo masculino, el uso de esta terapéutica con estrógeno-progestágenos estaría solo indicada en aquellos casos en los que hayan fracasado otros métodos de control y que presenten recidiva hemorrágica frecuente (Piqué, 1995).

### **1.F.2. ENCEFALOPATIA HEPATICA**

Se denomina encefalopatía hepática al conjunto de síntomas y signos neuropsiquiátricos que se derivan de la existencia de un shunt portosistémico, espontáneo o quirúrgico, asociado con insuficiencia hepatocelular (Durán, 1993). Descrito inicialmente por Sherlock y cols. en 1954, fue atribuido a compuestos nitrogenados de procedencia intestinal que alcanzaban la circulación sistémica a través del propio parénquima hepático patológico y/o de la circulación colateral portal. Aunque de naturaleza funcional en su inicio, su cronicidad ocasiona una degeneración irreversible del sistema nervioso central (Valenzuela y cols., 1988).

El cuadro clínico es complejo y puede afectar a cualquier área cerebral. Puede incluir:

-Alteraciones de la conciencia, con frecuente alteración del sueño. Suele haber hipersomnia que progresa a inversión del ritmo del sueño. Hay disminución en los movimientos espontáneos, mirada fija, apatía, lentitud y brevedad en las respuestas. El deterioro posterior comporta reacción solo a estímulos intensos y coma. Los cambios rápidos del nivel de conciencia suelen acompañarse de delirio.

-Cambios de la personalidad con infantilismo, irritabilidad y desconocimiento de familiares. El carácter suele tender a la euforia.

-Deterioro intelectual que puede oscilar desde una alteración discreta a una importante confusión. Presentan apraxia de construcción.

-Alteraciones neurológicas, siendo el hallazgo más característico el “flapping tremor” (asterixis) que desaparece en el coma. Los reflejos tendinosos profundos están ligeramente aumentados, aunque disminuyen durante el coma e incluso pueden estar abolidos.

El curso clínico puede fluctuar mucho y progresar por diferentes estadios, desde el grado 1, que implica confusión y alteraciones del carácter o comportamiento y alteraciones psicométricas, al grado 2 con adormecimiento y comportamiento inadecuado, al 3 con estupor y disartria, para llegar finalmente al grado 4 que representa el coma (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.F.2.a. FISIOPATOLOGIA:**

La naturaleza reversible de los trastornos cerebrales que acontecen en la encefalopatía hepática, al menos inicialmente, y la afectación difusa, sugieren una alteración metabólica (Sherlock y cols., 1996). Productos nitrogenados derivados del metabolismo intestinal y normalmente detoxicados por el hígado pasan directamente a la circulación sistémica y ejercen una acción neurotóxica que altera las funciones neuropsíquicas (Jaffe y cols., 1996).

El contenido intestinal y la flora bacteriana son fundamentales en el desarrollo de la encefalopatía hepática ya que sus síntomas se pueden controlar con antibióticos orales u otras medidas que disminuyen la flora colónica como la administración de laxantes o la exclusión del colon (Sherlock y cols., 1996).

El mecanismo fisiopatológico exacto de la encefalopatía no es aún bien comprendido (Jaffe y cols., 1996), pero incluye la presencia en la circulación sistémica de una o varias

sustancias tóxicas, unido con una alteración de la barrera hematoencefálica que presenta un aumento inespecífico de su permeabilidad, con un aumento del transporte de aminoácidos neutros en tanto que está disminuido el transporte de aminoácidos básicos, cuerpos cetónicos y glucosa (Durán, 1993). Las diferentes teorías etiopatogénicas propuestas incluyen:

#### **1.F.2.a.1. Amoníaco:**

El amoníaco ha sido ampliamente investigado como sustancia neurotóxica. El coma hepático se ha relacionado con hiperamonemia e intoxicación por amoníaco; tanto las fuentes endógenas como exógenas de  $\text{NH}_4$  contribuyen a su concentración sanguínea. El origen intestinal usual del amoníaco son las proteínas de la dieta. En pacientes con hemorragia digestiva, la acción bacteriana sobre la sangre presente en la luz intestinal produce un aumento importante de la amonemia. El amoníaco procedente del intestino llega al hígado pero, debido a la disfunción metabólica hepática, el amonio no puede ingresar en el ciclo de Krebs-Henseleit (ornitina-citrulina-arginina) que lo transformaría en urea para eliminarse posteriormente por vía renal. Es más, la urea producida en el tubo digestivo se transforma en amoníaco por efecto de las bacterias intestinales (Schwartz, 1995).

Los datos a favor de la participación del amoníaco en la encefalopatía hepática se basan en la existencia de una correlación entre la concentración de esta sustancia, en la sangre arterial y en el líquido cefalorraquídeo, y la severidad de la afección (Jaffe y cols., 1996). Además las sales de amoníaco administradas por vía oral o intravenosa pueden desarrollar encefalopatía. La intoxicación por amoníaco interfiere el metabolismo cerebral por aumento de la síntesis de glutamina y reducción del cetoglutarato. El amoníaco disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de glucosa. Su aumento

está asociado con una disminución de la neurotransmisión eferente (Sherlock y cols., 1996).

Una disminución de la disponibilidad del glutamato cerebral cortical contribuye a la toxicidad por amoníaco. Sin embargo, no está clara su importancia en el coma. Un 10% de pacientes con encefalopatía tienen niveles sanguíneos de amoníaco normales, con independencia de la profundidad del coma (Sherlock y cols., 1996).

Actualmente se piensa que el amoníaco no actuaría por sí mismo a nivel cerebral, sino a través de un incremento en la síntesis de glutamina por el cerebro. En situaciones de hiperamonemia, unida a fallo hepático, la síntesis de glutamina en los órganos que contienen glutamina sintetasa es la vía alternativa más importante para eliminar el amonio. De esta forma, el amonio estimula la síntesis de glutamina cerebral, la cual presenta un rápido recambio por aminoácidos plasmáticos neutros lo que llevaría a una alteración en el balance entre aminoácidos excitadores e inhibidores, con acúmulo de falsos neurotransmisores.

La glutamina es sintetizada en los astrocitos, células que presentan alteraciones ultraestructurales durante la encefalopatía hepática, en un cuadro conocido como de astrocitos Alzheimer tipo II. Durante la hiperamonemia se observa acumulación de glutamina en el cerebro, fundamentalmente en el *corpus striatus* y en la corteza cerebral (Mariani y cols., 1996).

#### **1.F.2.a.2. Metionina:**

Los derivados de la metionina, y en particular los mercaptanos, inducen encefalopatía hepática. Pueden actuar sinérgicamente junto con el amoníaco, ácidos

grasos y fenoles. Sin embargo un mercaptano muy tóxico, el metanefiol, no parece tener ningún papel en la encefalopatía hepática (Sherlock y cols., 1996)

#### **1.F.2.a.3. Falsos neurotransmisores:**

De acuerdo con la hipótesis de los falsos neurotransmisores propuesta por Fisher y Baldessarini en 1971, las diferentes manifestaciones de la insuficiencia hepática, incluyendo la encefalopatía, son debidas al acúmulo de falsos neurotransmisores que desplazan a los fisiológicos dopamina y noradrenalina (Arias y cols., 1993)

La octopamina y la  $\beta$ -feniletanolamina actuarían como falsos neurotransmisores reemplazando en el cerebro a los auténticos, dopamina y noradrenalina, lo que inhibe la neurotransmisión y altera la función cerebral (Jaffe y cols., 1996).

La síntesis de neurotransmisores es controlada por la concentración de sus aminoácidos precursores. Los aminoácidos aromáticos tirosina, fenilalanina y triptófano están aumentados en la insuficiencia hepática, quizá por fallo en la desaminación, en tanto que los aminoácidos ramificados valina, leucina e isoleucina están disminuidos, quizá por un aumento en su liberación del músculo esquelético y riñones secundario al hiperinsulinismo de la hepatopatía crónica. Este desequilibrio permite un mayor paso de aminoácidos aromáticos al cerebro. La tirosina es precursora de la octopamina, en tanto que la fenilalanina lo es de la  $\beta$ -feniletanolamina. La octopamina, además, puede ser formada en el colon por acción bacteriana. El triptófano es un importante precursor de la serotonina, que se comporta como un neurotransmisor inhibidor (Sherlock y cols., 1996) y cuyo metabolito es el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). El triptófano es también precursor de la triptamina, amina implicada en la neurotransmisión cuyo metabolito es el ácido indolacético (IAA) (Valenzuela y cols., 1988).



Sin embargo, el posible papel etiológico de los falsos neurotransmisores en la encefalopatía hepática es controvertido. Aunque las concentraciones séricas y urinarias de octopamina están aumentadas en la encefalopatía hepática, no se produce la esperada disminución en los niveles cerebrales de adrenalina, noradrenalina y dopamina (Sherlock y cols., 1996).

En modelos experimentales de anastomosis portocava término-lateral en la rata es posible demostrar un descenso significativo de dopamina en el núcleo estriado y en el hipotálamo con un aumento de la concentración de noradrenalina en el hipotálamo y un descenso de la concentración de la misma en el núcleo estriado (Arias y cols., 1993). La serotonina presenta un incremento de sus niveles en bulbo-protuberancia (Valenzuela y cols., 1988) asociado a un aumento de 5-HIAA. La heterogeneidad del metabolismo cerebral de las catecolaminas en la encefalopatía experimental es un punto fundamental a tener en cuenta en futuras investigaciones de ésta patología (Arias y cols., 1993)

#### **1.F.2.a.4. Ácido gammaaminobutírico (GABA) y receptores benzodiazepínicos:**

La hipótesis GABA sugiere que un incremento en la actividad de las neuronas GABAérgicas inhibitoras en el sistema nervioso central es la causa de la encefalopatía hepática (Jaffe y cols., 1996).

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor cerebral. Puede también ser sintetizado por bacterias intestinales y eludir el hígado por shunting o fallo hepático. Sus niveles plasmáticos están aumentados en pacientes con insuficiencia hepática y aunque normalmente no puede pasar la barrera hematoencefálica, la permeabilidad al mismo está aumentada en el coma hepático. En modelos experimentales de fallo hepático se ha demostrado un aumento de receptores cerebrales de GABA.

Los receptores GABA tienen en su superficie lugares de fijación para GABA, barbitúricos y benzodiazepinas. El GABA y las benzodiazepinas comparten los mismos terminales y estimulan la conductancia del cloro a través de la membrana post-sináptica con un aumento de la polarización de la membrana y del potencial inhibitorio post-sináptico. El flumazenil, antagonista benzodiazepínico, ha sido utilizado para el tratamiento de la encefalopatía. La actividad endógena benzodiazepínica puede ser importante en los pacientes con encefalopatía y los niveles de benzodiazepinas de éste origen detectados en orina y plasma se correlacionan con la severidad del cuadro (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.F.2.b. ANATOMIA PATOLOGICA:**

En general no existen alteraciones histopatológicas cerebrales, aunque en la mitad de los casos que mueren por coma prolongado hay edema cerebral.

Al microscopio óptico aparece aumento del número y tamaño de los astrocitos. Los cambios son difusos en la sustancia gris del cerebro, cerebelo, putamen y globus pallidus. Las neuronas muestran pocos cambios. Los cambios iniciales en los astrocitos pueden ser reversible pero, con el tiempo, las alteraciones morfológicas se convierten en irreversibles aún con tratamiento. Las partes más profundas del cerebro muestran necrosis laminar.

La desmielinización de los haces piramidales se asocia con paraplejía espástica (Sherlock y cols., 1996).

### **1.F.2.c. TRATAMIENTO**

El primer objetivo del tratamiento de la encefalopatía hepática consiste en la eliminación de los factores desencadenantes, como la hemorragia gastrointestinal, el elevado contenido proteico en la dieta, la disminución de la volemia con alcalosis y azoemia en cuadros de deshidratación, la administración de tranquilizantes, sedantes o analgésicos, la constipación, las alteraciones metabólicas como hipokalemia o hipoglucemia y las infecciones (Jaffe y cols., 1996).

#### **1.F.2.c.1. Dieta:**

En la fase aguda se debe evitar la ingesta de proteínas en la dieta. Durante la recuperación se puede reiniciar su aporte de 20 en 20 g en días alternos para valorar la tolerancia. Las proteínas vegetales son mejor toleradas que las animales al ser menos amoniogénicas y contener pequeñas cantidades de metionina y aminoácidos aromáticos. Su efecto laxante aumenta también la eliminación del amonio intestinal (Sherlock y cols.1996).

#### **1.F.2.c.2. Antibióticos:**

Su objetivo es la disminución de la flora bacteriana intestinal. Las tetraciclinas son efectivas por cortos periodos de tiempo, pero la administración de neomicina oral es muy efectiva en la disminución de la formación de amonio intestinal. En casos agudos se utiliza a dosis de 2-4 g/día repartidas en tres dosis. Su uso prolongado puede conllevar su absorción parcial induciendo alteraciones acústicas que pueden progresar a sordera y nefrotoxicidad, por lo que algunos autores utilizan con igual finalidad el metronidazol a dosis de 0,2 g/4 veces al día, que parece tan efectivo como la neomicina aunque tampoco

debería ser usado por periodos prolongados de tiempo por su posible neurotoxicidad. La neomicina es de elección en el coma agudo, aunque la mejoría clínica es difícil de correlacionar con los cambios de la flora fecal (Sherlock y cols. 1996).

La vancomicina (Jaffe y cols. 1996) y la kanamicina (Schwartz 1995) se utilizan con igual finalidad que la neomicina.

### **1.F.2.c.3. Lactulosa :**

La lactulosa es un disacárido no absorbible compuesto de galactosa y fructosa, análogo de la lactosa, que administrada por vía oral alcanza el ciego por la ausencia en el intestino delgado de la disacaridasa precisa para su desdoblamiento. En el colon este disacárido es fragmentado por la acción bacteriana en ácidos grasos que descienden el pH fecal, favoreciendo el crecimiento de organismos que fermentan la lactulosa mientras descienden otros como los bacteroides, productores de amoníaco. La acidez fecal reduciría la ionización del amoníaco y la unión de éste a aminas y otros componentes nitrogenados por lo que disminuye su contenido en heces.

La lactulosa impide la absorción de los ácidos grasos de cadena corta producidos en presencia de sangre y proteínas. Las bacterias colónicas fermentan antes la lactulosa que la sangre en presencia de ambas. El volumen osmótico colónico aumenta. La lactulosa duplica la eliminación de masa bacteriana por las heces y solubiliza el nitrógeno reduciendo así la absorción de amoníaco y la producción de urea. El objetivo del tratamiento con lactulosa es producir heces ácidas pero sin provocar diarrea. La dosis usual es de 10-30 ml tres veces al día (Sherlock y cols., 1996).

El lactitol, disacárido de galactosa y sorbitol de segunda generación, análogo de la lactosa y lactulosa, no se fragmenta ni absorbe en el intestino y es metabolizado por la flora colónica. La dosis es de 30 g/día. Parece ser más efectivo que la lactulosa con una respuesta mas rápida y menor incidencia de diarreas y flatulencia (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.F.2.c.4. Neurotransmisores :**

Dado el defecto en la neurotransmisión que existe en la encefalopatía hepática se ha intentado el aporte de dopamina al cerebro. Al no atravesar esta sustancia la barrera hematoencefálica, se recurre a su precursor, la levo-dopa. Sin embargo, solo unos pocos pacientes se benefician de este intento terapéutico.

La bromocriptina, agonista dopaminérgico de acción prolongada, a dosis de 15 mg/día produce mejoría clínica con un aumento del flujo sanguíneo cerebral y del consumo de oxígeno y de glucosa por el cerebro. Se recomienda su uso en casos resistentes al tratamiento con restricción proteica y lactulosa (Sherlock y cols., 1996).

#### **1.F.2.c.5. Flumazenil :**

Es un antagonista benzodiacepínico que induce mejoría variable y transitoria en el 71% de los pacientes con encefalopatía hepática.

#### **1.F.2.c.6. Aminoácidos Ramificados :**

La infusión de aminoácidos de cadena ramificada para restablecer el equilibrio entre estos y los aromáticos tiene resultados muy dispares.

**1.F.2.c.7. Otros Tratamientos :**

En casos concretos pueden indicarse tratamientos especiales como la oclusión de un shunt portosistémico previamente creado o incluso la realización de un trasplante hepático (Sherlock y cols., 1996).

### **1.F.3. ASCITIS**

La ascitis es una acumulación de líquido extracelular en la cavidad peritoneal debida a un desequilibrio entre la filtración y la reabsorción en la serosa peritoneal. No se trata por tanto de un volumen estático, secuestrado, sino que hay un desplazamiento constante de líquidos y solutos al interior y al exterior de la cavidad peritoneal (Reynolds y cols. 1987).

La causa de la ascitis en un 90% de los casos corresponde a hepatopatía crónica con HTP, pero también hay ascitis en la HTP de causa post-sinusoidal, sin hepatopatía, mientras que es excepcional en la HTP prehepática.

Una clasificación muy extendida distingue dos tipos de causas de ascitis: trasudativas y exudativas, según la diferencia en la concentración de albúmina, y por tanto de presión oncótica, entre el suero y el líquido ascítico. Las diferencias superiores a 1-1,1 g % definen al trasudado.

Los trasudados serían debidos a aumentos de la presión hidrostática, como ocurre en la ascitis cardíaca, en la oclusión de la vena cava por encima de las venas suprahepáticas, en la oclusión de las venas suprahepáticas, en la enfermedad venooclusiva, en la hepatopatía crónica, en la necrosis hepática aguda submasiva, en las metástasis en la vena porta y en la oclusión de la vena porta.

Se produce ascitis exudativa en la carcinomatosis peritoneal, en la peritonitis tuberculosa y coccidioidea, en la ascitis pancreática, quilosa y biliar, en el mixedema, en la gastroenteritis eosinofílica, en la ascitis nefrótica y en el síndrome nefrótico (Reynolds y cols. 1987).

Los mecanismos que contribuyen a la formación de la ascitis son complejos y no se comprenden por completo. En los pacientes con ascitis está aumentada la retención de sodio, siendo su excreción renal menor a 5 mEq/día; sin embargo, los niveles séricos de sodio pueden estar disminuidos aunque no reflejan una verdadera deficiencia de este elemento puesto que, al encontrarse expandido el espacio extracelular, el depósito corporal de sodio está realmente aumentado (Sherlock y cols. 1996).

La retención de sodio es un hecho que precede a la formación de la ascitis. La mayor acumulación de líquido en la cavidad peritoneal respecto de los tejidos periféricos está relacionado con la HTP, ya que la disminución de la presión coloidosmótica, secundaria a la disminución de la síntesis de albúmina por el hígado cirrótico, no es un hecho constante o primario en la formación de la ascitis.

La HTP sinusoidal desempeña un papel importante en la patogénesis de la ascitis ya que se correlaciona estrechamente tanto con la excreción de sodio urinario como con el grado de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. En la HTP sinusoidal hay también un incremento en la producción de linfa por el hígado (Sherlock y cols., 1996).

El aumento de presión en el sistema portal induce la salida de líquido del espacio intravascular, principalmente en el hígado. Se produce ascitis cuando la tasa de trasudación excede la capacidad de reabsorción de los linfáticos y el mecanismo absorptivo peritoneal (Reynolds y cols., 1987). En los pacientes cirróticos el flujo de linfa en el conducto torácico está muy aumentado, pudiendo llegar a los 20 litros por día (Sherlock y cols., 1996).



Son muchos los datos que señalan al sinusoide como el lugar donde se produce la filtración, y no en los capilares mesentéricos o intestinales. Al microscopio electrónico las paredes de los sinusoides aparecen porosas, con numerosas fenestraciones del endotelio que permiten una comunicación directa con el espacio de Dissé, el cual está en contacto con las microvellosidades del hepatocito y comunica con los linfáticos periportales (Reynolds y cols., 1987).

### **1.F.3.a. MECANISMOS DE FORMACION DE LA ASCITIS :**

La formación de ascitis es un mecanismo complejo que se ha intentado explicar mediante las siguientes teorías:

#### **1.F.3.a.1. Teoría del subllenado:**

Esta teoría, vigente en la década de los sesenta, considera que el riñón responde con retención de sodio y agua a una contracción del volumen plasmático circulante efectivo, es decir, aquel que es capaz de estimular los receptores de volumen (Sherlock y cols., 1996).

El fenómeno inicial sería la ruptura del equilibrio de Starling en los sinusoides y capilares esplácnicos como consecuencia del incremento de la resistencia al flujo portal. Se produce así un aumento del filtrado intersticial con incremento del flujo linfático, que retorna el fluido a la circulación sistémica a través del conducto torácico. Al incrementarse aún más la HTP, el sistema linfático no sería capaz de reabsorber el exceso de fluido que se acumularía así en la cavidad abdominal en forma de ascitis, generando una hipovolemia (Rodés, 1996).

Este fenómeno se produce por un aumento de la presión portal, con dilatación de la red vascular esplácnica, hipoalbuminemia y vasodilatación periférica asociada con comunicaciones arteriovenosas.

La hipoperfusión cortical renal produce liberación de renina y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con reabsorción de sodio y reducción de la eliminación de agua libre. Los niveles séricos de vasopresina también se encuentran aumentados, presumiblemente por un estímulo de los receptores de volumen. Los niveles de péptido natriurético atrial están generalmente elevados y se relacionan con el aumento de volumen plasmático, lo que en presencia de retención renal de sodio indica una insensibilidad renal al efecto del mismo (Sherlock y cols., 1996). Sin embargo, el líquido retenido no puede llenar el compartimento intravascular al ser acumulado continuamente en la cavidad abdominal, creándose así un círculo vicioso (Rodés, 1996). Estos pacientes son incapaces de eliminar una carga normal de agua.

Sin embargo, se puede inducir diuresis en estos pacientes con ascitis mediante un aumento del volumen plasmático efectivo por medio de métodos como la inmersión del cuerpo en agua o mediante el establecimiento de comunicaciones peritoneo-venosas.

La hiperactividad del sistema nervioso simpático cursa con aumento de los niveles de noradrenalina plasmática, lo que puede ser causa de vasoconstricción renal. Las bradiquininas y otras quininas sintetizadas en el riñón, modulan el flujo sanguíneo y el manejo de sodio intrarrenal. Los niveles de precalicreina están disminuidos y esto puede contribuir a la retención de sodio por el riñón (Sherlock y cols., 1996).

Hay, sin embargo, datos que no apoyan esta hipótesis. Los cirróticos con ascitis presentan gasto cardíaco elevado, hipervolemia y reducción de resistencias vasculares

periféricas; el volumen plasmático no cambia durante la formación o pérdida de fluido ascítico y por último, la retención renal de sodio precede a la formación de la ascitis, sugiriendo que es causa y no consecuencia de la misma (Rodés, 1996).

#### **1.F.3.a.2. Teoría del sobrellenado :**

La teoría del sobrellenado, propuesta en la década de los setenta, indica que el fenómeno primario en la formación de ascitis es la retención inapropiada de sodio por el riñón que sería estimulada quizá por vía humoral por la disfunción hepática o la HTP (Jaffe y cols., 1996). La alteración de la reabsorción renal de sodio es lo que produciría una expansión del volumen plasmático y el desarrollo del acúmulo ascítico. Esta teoría se basa en que la retención de sodio y agua se produce previamente a la formación de ascitis en la cirrosis (Sherlock y cols., 1996).

Para Lieberman y cols. en todas las fases de la hepatopatía crónica grave el volumen plasmático está notable y constantemente aumentado por retención renal primaria de sodio (Reynolds y cols., 1987). Se produciría así hipervolemia y secundariamente una reducción de las resistencias vasculares sistémicas como respuesta hemodinámica de adaptación al exceso de fluido intravascular (Rodés, 1996).

La ascitis se produciría cuando la HTP origina un desequilibrio entre la salida de líquido a nivel de los sinusoides y la velocidad de captación del mismo por los linfáticos y el peritoneo. Sin embargo, no se explica la causa del aumento de la retención renal de sodio, por lo que posteriormente se ha sugerido que dicha retención, así como la liberación de renina, es secundaria a una alteración de la distribución de sangre en la corteza renal a causa de la enfermedad hepática (Reynolds y cols., 1987).

En contra de esta teoría está el hecho de que estos pacientes tienen un compartimento vascular arterial subllenado, más que sobrellenado, como lo indica la hipotensión arterial que presentan aunque el volumen plasmático y el gasto cardíaco estén aumentados. Esta vasodilatación arteriolar periférica y la consiguiente hipotensión arterial ocurren aun en presencia de una marcada hiperactividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos, especialmente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, del sistema nervioso simpático y de la hormona antidiurética (Rodés, 1996).

#### **1.F.3.a.3. Teoría de la vasodilatación arterial periférica :**

La teoría de la vasodilatación arterial periférica fue propuesta en 1988. Combina las teorías clásicas del subllenado y del sobrellenado. Propone que un factor circulante, posiblemente óxido nítrico, desencadena una vasodilatación periférica que, a su vez, estimula la retención renal de sodio a través de múltiples mecanismos que incluyen cambios en el flujo de sangre intrarrenal y activación de barorreceptores con incremento del tono simpático, de la secreción de ADH y por último, la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Jaffe y cols., 1996).

La vasodilatación arterial ocurre principalmente en el área esplácnica y comporta un subllenado del lecho vascular, aunque existe un incremento del volumen intravascular. El efecto neto sería una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo (Rodés y cols., 1996).

El paciente cirrótico se encuentra así en un estado de vasodilatación arterial periférica, con la existencia de frecuentes fistulas arteriovenosas y una disminución en el llenado vascular arterial, con aumento del gasto cardíaco y activación hormonal (ADH, sistema renina-angiotensina-aldosterona) que conduce a vasoconstricción renal y

retención de sodio y agua. Si la vasoconstricción es continua y severa se produce el llamado síndrome hepatorenal.

El conjunto de fenómenos descritos tiene como consecuencia la expansión del volumen plasmático, lo que unido a la HTP, conduce a la acumulación de ascitis (Sherlock y cols., 1996).

### **1.F.3.b. TRATAMIENTO**

La ascitis por sí misma no es indicación de tratamiento. Debe tratarse la ascitis cuando es importante, causando dolor abdominal o disnea, o está a tensión con una hernia umbilical próxima a la ruptura. Igualmente debe tratarse cuando el control de la misma permitiría una mejor exploración abdominal, biopsia, realización de CT o venografía. Las razones estéticas son solo indicaciones relativas (Sherlock y cols., 1996).

El supuesto valor del reposo en cama, basado en la teoría de que el decúbito inhibe la activación del sistema renina-angiotensina reduciendo así la reabsorción tubular de sodio, no ha sido confirmado (Jaffe y cols., 1996). Las bases del tratamiento incluyen:

#### **1.F.3.b.1. Dieta :**

La dieta debe ser hiposódica. El objetivo sería una dieta prácticamente vegetariana, de 1.500-2.000 Kcal, con 70 g de proteínas y 18-20 mEq de sodio. El paciente puede responder a este régimen sin necesidad de utilizar diuréticos. Si el paciente incumple esta parte del tratamiento se puede producir “ascitis refractaria o resistente”. En casos severos aun los más potentes diuréticos no pueden controlar una elevada ingesta de sodio (Sherlock y cols., 1996).

La restricción hídrica solo es necesaria en caso de severa hiponatremia ( $\text{Na} < 125 \text{ mEq / l}$ ) como resultado de una reducida excreción de agua libre (Jaffe y cols., 1996).

#### **1.F.3.b.2. Diuréticos :**

Se utilizan cuando la pérdida de peso es inferior a 1 kg después de 4 días de restricción dietética. El objetivo es bloquear los mecanismos de retención renal de sodio.

Se usan generalmente diuréticos distales como la espironolactona, antagonista de la aldosterona, natriurético débil que no produce pérdida de potasio. Su administración prolongada produce ginecomastia, pudiendo ser reemplazado por amilorida (Sherlock y cols., 1996).

Aunque el efecto es lento, la espironolactona induce diuresis en más del 75% de los pacientes. Se administra a dosis de 100 mg/día incrementando 100 mg cada 4-5 días hasta un máximo de 400-600 mg/día o hasta conseguir el efecto deseado.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda, con ascitis masiva o baja concentración de sodio urinario ( $< 10 \text{ mEq / l}$ ), no responden a la espironolactona sola, debiendo añadirse un diurético de asa como la furosemida a dosis de 40 mg/día, que puede aumentarse hasta 240 mg/día si es necesario (Jaffe y cols., 1996).

La furosemida, de mayor potencia natriurética, aumenta la síntesis de prostaglandinas y causa dilatación de la arteria renal con incremento del flujo sanguíneo renal. Produce pérdida de potasio pero asociada a la espironolactona puede no necesitarse suplementos de este ión o bien ser suficiente con bajas dosis del mismo.

El objetivo del tratamiento es una reducción lenta de la ascitis, evitando las complicaciones que pueden presentarse por alteraciones hidroelectrolíticas, que inducen encefalopatía, o bien las secundarias a disminución del volumen plasmático, que reduce la perfusión renal precipitando un fallo renal funcional (síndrome hepatorenal) (Sherlock y cols., 1996).

Los pacientes con edemas periféricos pueden tolerar pérdidas de 1-2 kg/día, pero el objetivo en aquellos sin edemas es la pérdida de 0,50-0,75 kg/día.

Si la ascitis no responde a este régimen de espironolactona y diuréticos de asa, puede ser necesaria la adición de una tiazida como la hidroclorotiazida (Jaffe y cols., 1996).

El tratamiento diurético produce complicaciones en el 30-50% de los pacientes, fundamentalmente hiponatremia, fallo renal por deplección de volumen intravascular y encefalopatía hepática (Rodés, 1996).

#### **1.F.3.b.3. Paracentesis Abdominal :**

Es el tratamiento de elección en la ascitis masiva, particularmente en pacientes con compromiso respiratorio severo, ruptura inminente de hernia umbilical o ascitis refractaria a tratamiento diurético (Jaffe y cols., 1996). El interés por la misma ha resurgido al observarse su utilidad y seguridad cuando se asocia con la infusión de albúmina. Así, ha resultado segura la paracentesis masiva de hasta 10 litros en una hora combinada con la infusión de albúmina a dosis de 6 g por litro de ascitis evacuada.

Otros expansores plasmáticos como el Dextrano 70 y la poligelina son menos efectivos en cuanto a la protección del paciente cirrótico ante una disminución brusca del

volumen plasmático efectivo (Sherlock y cols., 1996) lo que podría comportar la disfunción circulatoria inducida por paracentesis que se caracteriza por una disminución de la resistencia vascular sistémica asociada con una activación del sistema renina / angiotensina y del sistema nervioso simpático, que puede asociarse con deterioro de la función renal y acelerar el curso de la enfermedad subyacente con una reducción significativa de la probabilidad de supervivencia (Ruiz-del-Arbol y cols., 1997).

La disfunción circulatoria inducida por paracentesis ocurre en el 75% de los pacientes en los que no se expande el volumen plasmático, en un 40-50% de los pacientes que reciben dextrano-40 ó poligelina, en un 30% de los casos que reciben dextrano-70 y en solo el 15% de los pacientes a los que se administra albúmina, lo cual indica una relación inversa entre la incidencia de disfunción circulatoria y la vida media del expansor plasmático usado (horas para dextrano-40 y poligelina, días para dextrano-70 y semanas para albúmina). La alteración circulatoria inducida por paracentesis parece ser causada por acentuación de la vasodilatación arteriolar periférica ya presente con anterioridad en estos pacientes, lo que produce una estimulación del sistema renina / angiotensina y del sistema nervioso simpático como mecanismo compensatorio para mantener la homeostasis circulatoria. El mecanismo por el cual se produce el aumento de la vasodilatación arteriolar no es conocido en la actualidad (Ruiz-del-Arbol y cols., 1997).

Durante la paracentesis abdominal se debe retirar la cantidad de líquido ascítico necesaria para dejar el abdomen del paciente blando, flácido, pero no sin ascitis y continuarse con el régimen dietético y diurético. La paracentesis no debe realizarse en pacientes con enfermedad hepática terminal o con insuficiencia renal (Sherlock y cols., 1996). El riesgo de peritonitis bacteriana espontánea después de la paracentesis no es mayor que con terapéutica diurética (Jaffe y cols., 1996).



### **1.F.3.c. ASCITIS REFRACTARIA**

La ausencia de respuesta al tratamiento de la ascitis se presenta ante la falta de seguimiento del mismo o por fallo hepático severo. Estos pacientes son propensos a la deplección del compartimento intravascular y al desarrollo de un síndrome hepatorenal. En el tratamiento de la ascitis refractaria se pueden utilizar diversos métodos que se fundamentan en la expansión del volumen plasmático:

#### **1.F.3.c.1. Ultrafiltración y reinfusión de líquido ascítico:**

El líquido ascítico se extrae a través de un catéter de diálisis peritoneal pasando por un ultrafiltrador, que elimina moléculas mayores de 50.000 de peso molecular, para posteriormente ser concentrado en un líquido que contiene 2-4 veces las proteínas presentes en la ascitis, siendo finalmente reinfundido al paciente. El procedimiento es costoso pero puede ser de utilidad.

#### **1.F.3.c.2. Shunts peritoneo-venosos :**

El shunt peritoneovenoso de LeVeen, descrito en 1974 y las modificaciones posteriores diseñadas para minimizar sus complicaciones, como el shunt de Denver, ha sido el tratamiento quirúrgico estándar para la ascitis refractaria que no responde a otros métodos de tratamiento (Zervos y cols., 1997)

Tanto el shunt de LeVeen como el de Denver producen una expansión mantenida del volumen circulante por el drenaje del líquido ascítico a la circulación general. Se produce un descenso de los niveles plasmáticos de renina-angiotensina, noradrenalina, hormona

antidiurética y factor natriurético auricular. La función renal y el estado de nutrición mejoran.

La intervención consiste en introducir un tubo multiperforado en la cavidad abdominal hacia la zona pélvica, conectado con una válvula unidireccional de localización extraperitoneal, y finalmente con otro tubo introducido a través de la vena yugular interna en la vena cava superior. Los movimientos diafrmáticos producen un aumento de presión intraabdominal, con descenso de la misma en la región torácica, lo que provoca la apertura de la válvula y el drenaje del líquido ascítico a la vena cava superior.

En algunos pacientes la técnica controla la ascitis por largos periodos de tiempo, pero se producen muchas complicaciones. La mortalidad perioperatoria oscila entre 18-52%. Suele acompañarse de coagulación intravascular diseminada generalmente leve pero que puede hacerse severa y que se relaciona con agentes procoagulantes y colágeno presentes en el líquido ascítico. También se han descrito fistulas de líquido ascítico, peritonitis, hemorragia por varices, edema pulmonar y endocarditis bacteriana derecha. La disfunción del shunt, con oclusión y trombosis, puede precisar frecuentes reingresos (Sherlock y cols., 1996). Se produce obstrucción de la prótesis en el 40-60% de los pacientes durante el primer año de seguimiento (Rodés, 1996). El catéter intraabdominal puede producir fibrosis peritoneal y obstrucción intestinal. Solamente el 18,6% del total de los shunts son funcionantes a los dos años (Sherlock y cols., 1996).

En un reciente estudio multicéntrico se obtuvieron mejores resultados para el control a largo plazo de la ascitis con el shunt que con la paracentesis, pero el shunt no redujo el tiempo total de hospitalización ni incrementó la supervivencia (Rodés, 1996).

Para algunos autores en los pacientes con grado funcional C de Child no está indicado éste procedimiento terapéutico, no siendo útil tampoco en el síndrome hepatorenal (Sherlock y cols., 1996), por lo que los shunts quirúrgicos peritoneo-venosos serían utilizados en raras ocasiones en la actualidad (Jaffe y cols., 1996). Sin embargo, otros autores defienden que si bien éste procedimiento cursa con una elevada morbilidad, en los pacientes en los que fracasa la terapéutica médica y que no son candidatos al trasplante hepático ni al shunt portosistémico, se puede disminuir la ascitis, especialmente a corto plazo, con el shunt peritoneovenoso de Denver, (Zervos y cols., 1997).

#### **1.F.3.c.3. Otros tratamientos:**

En pacientes con síndrome de Budd-Chiari y en enfermos que no pueden tratarse con dieta hiposódica y diuréticos, circunstancia poco común, pueden realizarse derivaciones portocava laterolaterales (Schwartz, 1994). En la actualidad, sin embargo, se están utilizando con igual finalidad los shunts portosistémicos intrahepáticos transyugulares (TIPS) que también han resultado útiles para el control del hidrotorax cirrótico (Jaffe y cols., 1996). Los TIPS pueden mejorar la función renal en pacientes cirróticos con síndrome hepatorenal (Rodés, 1996). Sin embargo, aún se precisan estudios controlados para valorar su lugar preciso en la terapéutica de la ascitis refractaria (Jaffe y cols., 1996).

#### **1.F.3.d. PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA:**

En pacientes cirróticos con ascitis puede desarrollarse una peritonitis bacteriana en ausencia de un foco intraabdominal conocido de infección, como una perforación de viscera hueca o un absceso. Esta condición se denomina peritonitis bacteriana

espontánea y se produce hasta en un 31% de los pacientes hospitalizados por cirrosis (Jaffe y cols., 1996).

La infección es generalmente monomicrobiana e incluye cepas de *E. coli*, *Klebsiella* y especies de *Streptococcus* (fundamentalmente *Pneumococcus*) (Jaffe y cols., 1996). En el 70% de los casos se aislan bacterias entéricas (García-Tsao y cols., 1995).

Se cree que la vía de acceso de las bacterias hasta el líquido ascítico es a expensas de una bacteriemia previa, favorecida por factores predisponentes propios de la cirrosis como el deterioro de la función celular reticuloendotelial, y asociado a los múltiples procedimientos diagnósticos o terapéuticos que requieren estos pacientes, como intubaciones, cateterismos y endoscopias (Jaffe y cols., 1996).

Se ha demostrado que las bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal pueden migrar a través de la barrera mucosa del intestino, colonizando los ganglios linfáticos mesentéricos desde donde pueden alcanzar la sangre, el bazo y el hígado. Este proceso se denomina translocación bacteriana intestinal y su implicación en la peritonitis espontánea del cirrótico está cada vez más admitida. La descontaminación intestinal selectiva con antibióticos absorbibles y no absorbibles puede prevenir su desarrollo. Se ha confirmado la migración de bacterias a través de las paredes intestinales para alcanzar la submucosa, paso necesario para que se produzca la infección de los ganglios linfáticos mesentéricos, e incluso hasta la proximidad de la serosa, lo que podría indicar un camino directo adicional para la infección del líquido ascítico (García-Tsao y cols., 1995).

#### **1.F.4. ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO**

El aumento del tamaño del bazo es el signo diagnóstico aislado más importante de la HTP. Durante el curso de la enfermedad la esplenomegalia aumenta progresivamente pero muestra una mínima correlación con el grado de HTP. Es mayor el volumen esplénico en personas jóvenes y en las cirrosis macronodulares respecto de las cirrosis micronodulares (Sherlock y cols., 1996).

Hiperesplenismo es un término introducido por Eppinguer en 1922 para describir los síndromes en los que se asocian anemia, leucopenia y trombocitopenia y que mejoraban o curaban tras esplenectomía (Durán, 1993). No es necesario para el diagnóstico de hiperesplenismo que el síndrome hematológico se desarrolle de forma completa, con anemia, leucopenia y trombocitopenia, pudiendo aparecer una o más de estas alteraciones junto con esplenomegalia y médula ósea normal o hiper celular. La trombocitopenia es la manifestación más común de hiperesplenismo (Shah y cols., 1997).

La causa de la esplenomegalia en la cirrosis y en la HTP no es del todo conocida pero parece ser debida tanto a hiperplasia reticuloendotelial como a los cambios hemodinámicos asociados con la HTP (Shah y cols., 1997). La HTP suele acompañarse de esplenomegalia por ingurgitación de espacios vasculares (Schwartz, 1995) pudiendo apreciarse también un aumento de la masa de células fagocíticas que es proporcional al aumento de tamaño del bazo (Shah y cols., 1997).

Las anomalías hematológicas presentes en la hipertensión portal se han atribuido al secuestro y destrucción de las células sanguíneas circulantes por mecanismos inmunitarios mediados por el bazo aumentado de tamaño, o bien como consecuencia de la secreción por el bazo hiperactivo de una sustancia que inhibe la actividad de la médula

ósea (Schwartz, 1995). El efecto dilucional secundario al incremento del volumen sanguíneo, unido a la presencia de diversos factores humorales, también ha sido implicado. La presencia de inmunoglobulinas en la superficie de las plaquetas está en relación con la trombocitopenia (Shah y cols., 1997).

Los pacientes muestran disminución de alguna o de la totalidad de los elementos celulares sanguíneos. Los criterios usuales para definir el hiperesplenismo incluyen recuento leucocitario inferior a 4.000 células por  $\text{mm}^3$  y recuento de plaquetas inferior a 100.000 por  $\text{mm}^3$ .

El hiperesplenismo por sí mismo rara vez precisa de tratamiento. No existe correlación entre el grado de anemia o leucopenia y la supervivencia a cinco años. Rara vez está indicada la esplenectomía y una derivación eficaz puede corregirlo (Schwartz, 1995).

## **2. HIPERTENSION PORTAL EN LA RATA**

## **2.A. MODELOS EXPERIMENTALES DE HTP EN LA RATA**

El objetivo de la experimentación animal es lograr un modelo que sea extrapolable a la clínica humana para el estudio de la fisiopatología de la HTP. Existen importantes diferencias en el tipo de HTP que se obtiene dependiendo de la localización del obstáculo al flujo sanguíneo portal.

Las causas de HTP pueden agruparse según la localización de la obstrucción al flujo portal en: prehepáticas, intrahepáticas y posthepáticas (TABLA IV), habiéndose descrito en la rata los siguientes modelos experimentales de HTP:

**TABLA IV MODELOS EXPERIMENTALES DE HTP EN LA RATA**

<b>HTP PREHEPATICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ligadura-estenosis de la vena porta</li> <li>-Ligadura de la vena porta</li> <li>-Estenosis progresiva de la vena porta con anillo amerode</li> <li>-Ligadura de la vena porta con devascularización venosa perirrenal</li> </ul>
<b>HTP INTRAHEPATICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Inhalación de tetracloruro de carbono</li> <li>-Dimetilnitrosamina</li> <li>-Ligadura de colédoco</li> <li>-Oclusión portal con microesferas</li> </ul>
<b>HTP SUPRAHEPATICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ligadura-estenosis de vena cava inferior suprahepática</li> </ul>
<b>HTP por HIPERAFLUJO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fístulas arterio-portales</li> </ul>

(Modificado de Lorente y cols., Hipertensión Portal Prehepática, Modelos Experimentales, en Cirugía Hepática Experimental, Arias y cols., 1993).

### **2.A.1. HTP PREHEPATICA:**

En los modelos experimentales de HTP prehepática se produce vasodilatación periférica dentro de un estado de circulación hiperdinámica. El protagonismo que ostenta el metabolismo hepático en el organismo debería impedir que éste modelo sea



considerado solo desde un punto de vista regional. Para lograr una HTP prehepática se pueden emplear diversos procedimientos:

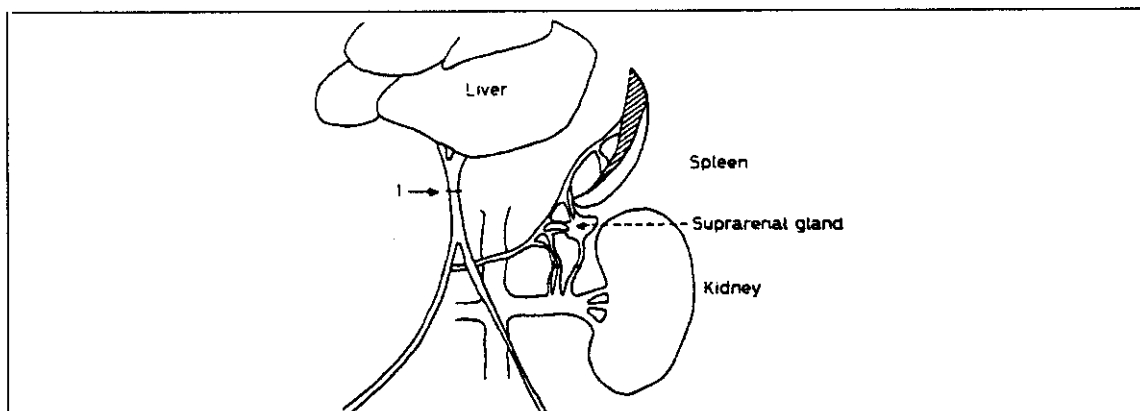
#### **2.A.1.a. LIGADURA-ESTENOSIS DE LA VENA PORTA:**

La ligadura-estenosis de la vena porta es el procedimiento más extendido y estudiado para conseguir un modelo experimental de HTP. Se puede realizar con fiadores de diferentes calibres para obtener distintos grados de estenosis; con un fiador 23 G, en ratas de 300 g de peso, la mortalidad es del 50% pero, usando calibres mayores, de 20, 21 ó 22 G, la supervivencia es de casi el 100% (Lorente y cols., 1993a). El material que se utiliza generalmente para la ligadura-estenosis de la vena porta es seda de 3/0 ó 4/0 pero se pueden utilizar otros materiales de sutura como el Gore-Tex (Bernadich y cols., 1996) o anillos de silastic (Lorente y cols., 1993a). La técnica más usada es la descrita por Halvorsen y Myking en 1979, con un fiador 20 G que tiene un diámetro externo de 1'2 mm (Halvorsen y cols., 1979).

#### **Técnica:**

Una vez anestesiada la rata se realiza una laparotomía media y se expone el hilio hepático desplazando el duodeno, movilizado previamente mediante una maniobra de Kocher, y el paquete gastrointestinal a la izquierda del animal, protegiéndolos con una gasa humedecida en solución salina isotónica. Se identifican la vena porta, la arteria hepática y el colédoco, aislando y disecando éstas estructuras en el trayecto comprendido entre el hilio hepático y la desembocadura de la vena gastroduodenal (FIGURA 18). A continuación, se pasa alrededor de la vena porta una ligadura de seda de 3/0 y se anuda sobre un fiador constituido por una aguja de calibre 20 G que tiene un diámetro externo de 1'2 mm. Tras retirar el fiador, la ligadura mantiene una estenosis de calibre conocido

sobre la vena porta. Por último, se reintegran las asas intestinales a la cavidad abdominal y se cierra la laparotomía en dos planos con catgut y seda 4/0 (Lorente y cols., 1993a). Otros autores utilizan para producir la estenosis portal un fiador de 0'96 mm de diámetro externo (Moreau y cols., 1994).



**Fig. 18.** Estructuras anatómicas implicadas en la técnica de HTP por ligadura-estenosis de la vena porta. 1.-vena porta indicando la flecha el lugar de la estenosis. (Modificado de Halvorsen J.F. y cols., Prehepatic portal hypertension in the rat, 1979).

### **Resultados:**

El modelo experimental de HTP descrito tiene una mortalidad del 20% en las primeras 24 horas. Es inhabitual la mortalidad en fases posteriores del postoperatorio. Los animales fallecidos presentan congestión de las venas mesentérica y esplénica con intensa cianosis intestinal. La ligadura no sufre modificaciones de su calibre, al menos durante las primeras 8 semanas del postoperatorio.

El hígado no presenta modificaciones macroscópicas, si bien a nivel histológico puede apreciarse un mínimo infiltrado linfocitario en el espacio porta. En el bazo existe una intensa actividad fagocitaria en los centros germinales de la pulpa blanca, sin que aparezcan alteraciones en la pulpa roja. En la zona de la ligadura se produce una ligera fibrosis, que no afecta a la pared de la vena ni produce trombosis venosa portal. A partir

de los 10 días del postoperatorio las alteraciones de la circulación esplácnica, caracterizadas por el desarrollo de circulación colateral porto-portal y porto-sistémica, permanecen estables y pueden ser estudiadas (Lorente y cols., 1993a). En ésta fecha del postoperatorio la tasa de shunt porto-sistémico es aproximadamente del 83-89% (Tanoue y cols., 1991).

Las ramas porto-portales o paraportales se observan en raras ocasiones (Halvorsen y cols., 1979). Cuando aparecen son de pequeño calibre, escasas en número y tortuosas, puentean la zona de la estenosis y por tanto, revascularizan el hígado. Su existencia se ha relacionado con el grado de fibrosis presente en la zona que depende a su vez del material utilizado para crear la estenosis. Las ramas colaterales porto-sistémicas derivan la sangre esplácnica a la circulación sistémica; pueden ser gastro-esofágicas y espleno-renales, siendo éstas últimas más numerosas y de mayor calibre. En el primer caso, la sangre deriva por la vena gastroduodenal, la vena gástrica izquierda y las venas esofágicas. La derivación espleno-renal se establece mediante conexiones entre la vena esplénica y las venas renal izquierda y cava inferior a través de la vena suprarrenal. En algunas ocasiones también se pueden apreciar conexiones entre la vena esplénica y las venas iliolumbar e ilíaca o directamente con la vena cava (Lorente y cols., 1993a).

El desarrollo de circulación colateral se asocia con modificaciones en las presiones portales y aórticas. Durante la primera semana del postoperatorio la presión en la vena porta multiplica por dos su valor normal, pero tiende a disminuir hasta la tercera semana del postoperatorio, presentando un nuevo ascenso hasta la octava semana. Es constante la elevación estadísticamente significativa de la presión portal en los animales con HTP con respecto a los animales control (Halvorsen y cols., 1979). Además, existe un descenso de la presión aórtica con aumento de la frecuencia cardiaca durante las tres primeras semanas que se normaliza con posterioridad (Lorente y cols., 1993a).

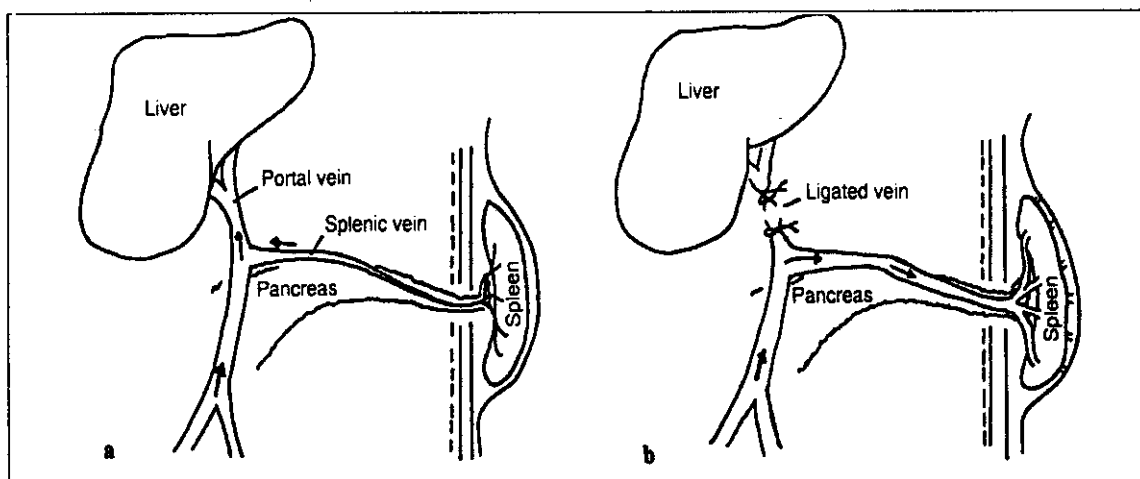
El peso corporal de los animales con HTP disminuye de forma significativa respecto al de los animales control pseudoooperados durante la primera semana. Al final de la segunda semana los animales con estenosis de la vena porta tienden a alcanzar el peso preoperatorio y posteriormente su peso corporal sigue la misma evolución que el de las ratas pseudoooperadas (Lorente y cols., 1993a).

La relación peso hepático-peso corporal es inferior en las ratas con estenosis portal respecto al de las ratas control durante las dos primeras semanas de postoperatorio. A las cuatro semanas no existen diferencias entre ambos grupos. Se producen también alteraciones hematológicas con anemia y trombopenia a las cuatro semanas del postoperatorio. Las concentraciones plasmáticas de GOT, GPT y fosfatasa alcalinas están aumentadas durante la primera semana de postoperatorio, pero tienden a la normalidad en fases posteriores. Similares variaciones sufren las proteínas totales. Por último las concentraciones séricas de amonio aumentan de forma progresiva durante las primeras cuatro semanas del postoperatorio (Lorente y cols., 1993a).

#### **2.A.1.b. LIGADURA DE LA VENA PORTA:**

La ligadura de la vena porta en dos tiempos fue descrita por Sarfeh y cols. en 1981 (Tanoue y cols., 1991). La ligadura completa de la vena porta realizada en un tiempo produce una elevación de la presión portal de 7 veces respecto a la encontrada en los animales control, lo que se acompaña invariablemente del fallecimiento de las ratas (Jaffe y cols., 1990). Por éste motivo la ligadura portal debe realizarse en dos tiempos: en primer lugar se utiliza algún procedimiento como la transposición del bazo al tejido subcutáneo de la pared abdominal, generalmente con escarificación de su superficie, para lograr el desarrollo a través de adherencias de circulación colateral portosistémica; en un segundo tiempo, a las 2-3 semanas de la transposición, se realiza la ligadura completa de

la vena porta, evitando así el fallecimiento del animal. (Lorente y cols., 1993a) (FIGURA 19). La supervivencia de los animales se aproxima al 90%, pero disminuye al 20% cuando no se realiza la escarificación del bazo, posiblemente por un menor desarrollo de colaterales (Jaffe y cols., 1990).



**Fig. 19.** Transposición subcutánea del bazo con posterior ligadura de la vena porta. (Tomado de Jaffe V. y cols., Dynamic pressure measurements of a pancreaticolienal portal diversion model in the rat, 1990).

Cuando se realiza la ligadura completa de la vena porta se produce un aumento de la presión venosa portal superior a 300 mm H<sub>2</sub>O, aunque a los 3 días la presión tiende a estabilizarse en unos valores próximos a 140 mm H<sub>2</sub>O (valores normales 110 mm H<sub>2</sub>O). Entre el tercero y el séptimo día tienden a formarse vasos colaterales hepatópetos, que predominan a las 4 semanas respecto de los vasos hepatofugales previamente formados o espleno-parietales. De idéntica forma el flujo sanguíneo hepático disminuye tras la ligadura portal y tiende a la normalización a las 2 semanas del postoperatorio (Lorente y cols., 1993a).

Con el modelo experimental descrito se obtiene, en dos tiempos, circulación colateral porto-sistémica y porto-portal con una rápida restauración de la función hepática (en

unas 2 semanas). El estudio histológico del hígado demuestra atrofia de los hepatocitos, principalmente pericentrales, desde el primero al quinto día post-ligadura portal, existiendo regeneración hepática después de la primera semana y normalización del parénquima a las 4 semanas del postoperatorio (Lorente y cols., 1993a).

Una variante de éste modelo experimental sería la ligadura, en un solo tiempo, de una de las ramas principales de la vena porta, generalmente su primera rama izquierda, que vasculariza los segmentos 1, 2, 3, 5 y 7. La presión portal se eleva de forma transitoria, retornando a los niveles normales desde el cuarto día de postoperatorio. No se desarrollan cambios circulatorios hiperdinámicos en el territorio portal aunque sí se producen, de forma transitoria, en la circulación sistémica (Um y cols., 1994).

Otro modelo experimental de ligadura de la vena porta sería el descrito por Jonas y cols. en 1992. En un primer tiempo se realiza una estenosis calibrada de la vena porta, alrededor de un catéter de polietileno PE-50, acompañado de la ligadura de la vena esplénica en su unión con la vena porta, lo que elimina una posible descompresión a través de colaterales espleno-renales; simultáneamente se deja otra ligadura alrededor de la porta con un nudo sin apretar y con sus extremos exteriorizados a través de la pared abdominal. En un segundo tiempo, a las 72 horas, se tracciona de estos hilos para lograr una obstrucción completa de la vena porta (Jonas y cols., 1992).

#### **2.A.1.c. OBSTRUCCION DE LA VENA PORTA POR ANILLO AMEROIDE:**

Con la utilización de un anillo ameroide se obtiene en el perro una obstrucción progresiva de la vena porta, que llega a ser total, sin la necesidad de intervenciones repetidas y con el desarrollo de circulación colateral porto-portal y porto-sistémica (Lorente y cols., 1993a).

Estos anillos se colocan alrededor de la vena porta y están formados por un derivado higroscópico de caseína engastado en un anillo inextensible de acero. Al hidratarse, la caseína aumenta de volumen lo que disminuye la luz del vaso, lográndose así la oclusión completa portal a los 6 días del postoperatorio.

Para conseguir un mayor grado de HTP Canty y cols. asocian simultáneamente con la colocación del anillo, la ligadura de los linfáticos hepáticos, con lo que se obtienen valores de presión venosa portal de unos 240 mm H<sub>2</sub>O hasta las 8 semanas del postoperatorio, aunque con posterioridad la presión desciende a valores próximos a los fisiológicos (Lorente y cols., 1993a).

A los 7 días de la colocación del anillo se demuestran vasos colaterales porto-portales que producen la revascularización hepática. También se originan vasos colaterales porto-sistémicos de tipo espleno-renal y paraesofágico. Los primeros se detectan desde la primera semana hasta el primer mes del postoperatorio, en tanto que los vasos paraesofágicos no se aprecian hasta la segunda semana y aumentan de calibre coincidiendo con la disminución de calibre de las colaterales suprarrenales (Lorente y cols., 1993a).

El elevado número de vasos colaterales paraportales neoformados que aparecen con éste procedimiento puede ser debido a la extensa reacción inflamatoria que se produce en los tejidos paraportales por la presencia del anillo ameroide, lo que unido a la oclusión completa de la vena porta propia de éste modelo constituye un gran estímulo para el desarrollo de nuevos vasos que puentean la obstrucción revascularizando así el hígado (Halvorsen y cols., 1979).

#### **2.A.1.d. LIGADURA DE LA VENA PORTA CON DEVASCULARIZACION RENAL:**

Descrito por Tanoue y cols. en 1991, en éste modelo experimental se desarrollan varices esofágicas submucosas en la rata. Se efectúa una estenosis de la vena porta con una aguja de calibre 20 G, asociado a una devascularización completa de todo el contorno de la vena renal izquierda (Lorente y cols., 1993a). Se liga la vena adrenal izquierda movilizandole toda la longitud de la vena así como de la arteria renal y se moviliza igualmente el riñón izquierdo de su lecho retroperitoneal. Simultáneamente se efectúa una estenosis calibrada de la vena porta, próxima a su bifurcación, alrededor de una aguja 20 G, dejando otro hilo alrededor de la vena porta, anudado pero sin apretar, cuyos extremos se exteriorizan fuera de la pared abdominal. En un segundo tiempo, a los 5 días del postoperatorio, se procede a la ligadura completa de la vena porta traccionando de los extremos de éstos hilos (Tanoue y cols., 1991).

A las 2 semanas del postoperatorio la presión portal permanece elevada (240 mm H<sub>2</sub>O) y se demuestra por portografía la presencia de colaterales paraportales y porto-sistémicas a través de venas paraesofágicas. Al establecer ésta única vía de derivación porto-sistémica, las venas esofágicas, tanto paraesofágicas como submucosas, muestran un gran aumento de su calibre lo cual permite la obtención de un modelo de varices esofágicas en la rata (Lorente y cols., 1993a).

Las varices esofágicas se originan a expensas de la vena gástrica, a nivel de la unión gastroesofágica y adoptan una disposición longitudinal en dos o más ramas. Tienen una distribución paraesofágica y un aspecto dilatado y tortuoso. Estas venas conectan a través de venas comunicantes con venas esofágicas submucosas que sufren una marcada



dilatación y protruyen hacia la luz del esófago, mostrando un aspecto similar al de las varices esofágicas humanas (Tanoue y cols., 1991).

## **2.A.2. HTP INTRAHEPÁTICA:**

### **2.A.2.a. CIRROSIS HEPÁTICA POR INHALACIÓN DE TETRACLORURO DE CARBONO:**

La inhalación de tetracloruro de carbono ( $\text{Cl}_4\text{C}$ ) 2 veces por semana, unido a la administración de fenobarbital por vía oral, produce en los animales de experimentación una necrosis centrolobulillar con cirrosis, asociada a alteraciones hemodinámicas con descenso de la presión arterial y aumento de la presión portal. Sin embargo, tan solo aparecen colaterales porto-sistémicas en un 50% de los animales sometidos a éste procedimiento.

### **2.A.2.b. LIGADURA DEL COLEDOCO:**

Descrita por Cameron y Oakley en 1932 (Swain y cols., 1996) la ligadura y sección del colédoco en la rata cursa con una cirrosis biliar a las 2-4 semanas del postoperatorio que se asocia con el desarrollo de HTP intrahepática. Esta cirrosis se caracteriza por presentar tractos fibrosos que unen los espacios porta, con desorganización del lobulillo hepático, nódulos de regeneración y proliferación de conductillos biliares en los espacios porta.

En el modelo experimental de ligadura del colédoco la presión venosa portal está elevada, con valores similares a los encontrados en la estenosis-ligadura de la vena porta, desarrollándose también colaterales porto-sistémicas e hiperdinamia circulatoria.

### **2.A.2.c. CIRROSIS POR DIMETILNITROSAMINA:**

Administrada durante 3 semanas, ya sea por vía oral o intraperitoneal, la dimetilnitrosamina produce cirrosis en la rata, pero con el inconveniente de su posible toxicidad para el personal de laboratorio. Este modelo experimental cursa con una mortalidad elevada, próxima al 50%. Se obtiene una cirrosis nodular con aumento del tejido conjuntivo que conecta venas centrales, sin lesión de los hepatocitos y con acortamiento de la distancia entre los espacios porta y la vena central. Las ramas periféricas de las venas centrales tienen un aspecto tortuoso, estenosado e irregular y están aumentadas en su número, sin evidenciarse alteraciones en las grandes venas hepáticas.

El hígado de los animales sometidos a la administración de dimetilnitrosamina presenta aspecto congestivo y su superficie es marcadamente granular. La presión venosa portal está significativamente elevada (203 mm H<sub>2</sub>O) y está disminuido el flujo sanguíneo portal. Existe circulación colateral de tipo porto-sistémico a través del sistema espleno-renal y de la vena mesentérica, sin que en ningún caso se visualice circulación colateral porto-portal o periesofágica (Lorente y cols., 1993a).

### **2.A.2.d. OCLUSION INTRAHEPATICA CON MICROESFERAS:**

Descrito por Jaffe y cols. en 1994, en éste método se utilizan microesferas de diferentes diámetros (15, 25, 50 y 90 µm) inyectados en una vena cecal, tributaria de la vena porta, con el objetivo de producir un modelo de HTP intrahepática rápido, fiable y fácilmente comparable con la situación clínica.

Con éste método no se producen colaterales porto-portales. El 95% de las esferas quedan alojadas en el parénquima hepático. La presión portal sufre un brusco incremento con un posterior descenso a los 30-60 segundos, para estabilizarse en unas cifras de 13'3-15'1 mm Hg (4-5 mm Hg de incremento), substancialmente menores a las obtenidas con la oclusión total de la vena porta (media de 57'6 mm Hg). La aparición de microesferas en el lecho vascular sistémico permite sospechar la existencia de shunts porto-sistémicos intrahepáticos funcionales no descritos previamente en el hígado normal, aunque sí en el hígado cirrótico tanto en la rata como en el ser humano (Jaffé y cols., 1994).

### **2.A.3. HTP SUPRAHEPATICA:**

En la rata, para producir éste modelo de hígado de estasis, se realiza la ligadura-estenosis de la vena cava inferior suprahepática mediante el uso de un fiador de calibre 16 ó 18 G. Se obtiene así un hígado congestivo con lesiones crónicas centrolobulillares, aumento del calibre de la vena porta y alteraciones histológicas gastrointestinales a los 30 días del postoperatorio.

En ningún caso se aprecia circulación colateral porto-portal o porto-sistémica existiendo, sin embargo, derivación de sangre desde la vena cava inferior, a través de ramas lumbares e iliolumbares, al territorio supradiafragmático. La vasodilatación esplácnica es ostensible (Lorente y cols., 1993a).

### **2.A.4. HTP POR HIPERAFLUJO:**

Los intentos experimentales para producir una HTP por hiperaflujo mediante la creación microquirúrgica de una fistula arterioportal no han tenido éxito.

La utilización de la arteria renal derecha, tras nefrectomía, para su anastomosis término-lateral con la vena porta, aumenta al doble el flujo sanguíneo en éste último vaso. Sin embargo, en presencia de un lecho vascular normal, dicho aumento del flujo sanguíneo no se acompaña de elevación de la presión en la vena porta, quizá por un mecanismo hemodinámico compensatorio relacionado con un descenso de la resistencia vascular intrahepática mediado por un aumento de la distensibilidad vascular (compliance) y de la capacitancia (Benito y cols., 1989).

La utilización de sustancias como el glucagón, el etanol o la adenosina que elevan 2-3 veces el flujo sanguíneo portal tampoco se sigue de elevación de la presión portal, en ausencia de hepatopatía o de alteración hemodinámica portal previa. El mismo fenómeno se han descrito con aumentos del flujo de hasta 4 veces su valor basal (Benito y cols., 1991) por lo que en la actualidad no se ha conseguido un modelo experimental de HTP por hiperaflujo.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO**

## **II. PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO**

La hipertensión portal es una de las complicaciones más graves y una de las principales causas de muerte en la cirrosis hepática. La relevancia clínica de la hipertensión portal ha sido la causa del desarrollo de múltiples alternativas terapéuticas, farmacológicas, endoscópicas o quirúrgicas, de la hemorragia en pacientes con varices esofágicas. Sin embargo, éste gran número de procedimientos terapéuticos no ha conseguido obviar la recidiva hemorrágica ni la mortalidad y esto es un reflejo de la ineficacia de los distintos tipos de tratamiento que existen en la actualidad. El reto actual es, por tanto, un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión portal que permita el desarrollo de métodos de profilaxis y tratamiento efectivos para evitar la morbimortalidad que comporta ésta patología.

La producción de hipertensión portal en animales tiene por objeto la creación de modelos experimentales cuyo estudio permita la obtención de resultados que puedan ser aplicables a la clínica humana.

En la rata se han descrito diversas técnicas quirúrgicas para la producción de una hipertensión portal extrahepática que se basan fundamentalmente en la producción de una estenosis por ligadura parcial de la vena porta, según el método descrito por Halvorsen y Myking en 1979. Estos modelos experimentales de estenosis-ligadura simple permiten el estudio de la HTP durante 3-4 semanas ya que posteriormente revierten las alteraciones secundarias al incremento de la presión portal.

En el presente trabajo se propone una modificación de ese modelo experimental mediante la realización de una estenosis-ligadura triple de la vena porta. El método descrito permite obtener un segmento estenosado de vena porta, desde su bifurcación

hiliar hasta el drenaje de la vena gastroduodenal, en lugar de una estenosis puntual, lo cual se aproximaría más a una situación fisiopatológica real. Además, con la nueva técnica experimental propuesta se pretende que tanto las alteraciones hemodinámicas esplánicas como la circulación colateral porto-sistémica neoformada persistan al menos durante un periodo postoperatorio de 45 días. Así se conseguiría un modelo experimental que haría posible el estudio de la HTP prehepática a largo plazo.

En la HTP prehepática, fuerzas mecánicas generadas en el sistema portal ejercen sus efectos patológicos sobre el endotelio y causarían una respuesta inflamatoria constituida por tres fases sucesivas que se caracterizarían por el predominio de funciones consideradas nerviosas (vasodilatación arterial esplánica con aumento del flujo sanguíneo esplánico y circulación mesentérica hiperdinámica), inmunes (esplenomegalia e hiperplasia reticuloendotelial) y endocrinas (desarrollo de circulación colateral portohepática y portosistémica)

Con el objeto de demostrar ésta hipótesis se propone el estudio evolutivo de éste modelo experimental de HTP, así como la valoración en distintos periodos del postoperatorio (24 horas, 15 y 45 días) de las concentraciones séricas de mediadores propios de la respuesta inflamatoria nerviosa, inmune y endocrina como son:  $T_3$ ,  $T_4$ , Corticosterona, Prolactina, Insulina,  $TNF\alpha$ , cAMP y NO.

### **III. MATERIAL Y METODOS**



## **1. MATERIAL**

### **1.A. ANIMALES:**

Se han utilizado 83 ratas macho de la cepa Wistar, con pesos corporales que oscilaron entre 220 y 260 gramos ( $242,19 \pm 8,13$  g). Para su estudio se agruparon en los siguientes grupos y series (TABLA V):

**Grupo A:** integrado por los animales sacrificados a las 24 horas de evolución. Este grupo se dividió a su vez en:

- Serie I (n=15): ratas control.
- Serie II (n=12): ratas con HTP extrahepática por ligadura-estenosis de la vena porta.

**Grupo B:** integrado por los animales sacrificados a los 15 días de evolución. Este grupo se dividió a su vez en:

- Serie III (n=15): ratas control.
- Serie IV (n=14): ratas con HTP extrahepática por ligadura-estenosis de la vena porta.

**Grupo C:** integrado por los animales sacrificados a los 45 días de evolución. Este grupo se dividió a su vez en:

- Serie V (n=15): ratas control.
- Serie VI (n=12): ratas con HTP extrahepática por ligadura-estenosis de la vena porta.

TABLA V

Peso Corporal (PC) Inicial y Final e Incremento de Peso Corporal ( $\Delta$  PC) en el **grupo A**, de animales sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **serie I** de animales control (C) y la **serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **serie III** de animales control y la **serie IV** de animales con hipertensión portal y el **grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **serie V** de animales control y la **serie VI** de animales con hipertensión portal

GRUPO	SERIE	PC Inicial (g)	PC Final (g)	$\Delta$ PC (g)
<b>A</b> (24 horas)	<b>I (C)</b> (n=15)	242,27 $\pm$ 05,42	257,73 $\pm$ 08,42	12,00 $\pm$ 4,16
	<b>II (HTP)</b> (n=10)	243,42 $\pm$ 03,00	232,50 $\pm$ 06,80	-10,7 $\pm$ 4,92
<b>B</b> (15 días)	<b>III (C)</b> (n=15)	241,13 $\pm$ 05,11	355,13 $\pm$ 11,08	114,0 $\pm$ 13,20
	<b>IV (HTP)</b> (n=10)	237,07 $\pm$ 06,03	298,20 $\pm$ 26,79	62,70 $\pm$ 25,54
<b>C</b> (45 días)	<b>V (C)</b> (n=15)	250,07 $\pm$ 10,01	464,73 $\pm$ 40,98	214,67 $\pm$ 47,61
	<b>VI (HTP)</b> (n=10)	238,33 $\pm$ 10,27	442,90 $\pm$ 20,53	205,70 $\pm$ 20,89

$\bar{x} \pm DE$

## **1.B. INSTALACIONES:**

Los animales procedían de las instalaciones que el Animalario de la Universidad Complutense de Madrid posee en la Facultad de Medicina, que cuenta con las salas necesarias para la cría y mantenimiento de los mismos, así como con los medios para el control de la evolución postoperatoria.

La técnica quirúrgica en la que se fundamenta el modelo experimental de HTP utilizado fue realizada en el laboratorio de microcirugía de la Facultad de Medicina de la UCM, en una sala que dispone de:

- Mesas de trabajo
- Sillas
- Lámparas de iluminación
- Campana para la inducción anestésica con anestésicos inhalatorios
- Microscopio operatorio: Carl Zeiss OPMI 99
- Centrífuga refrigerada Jouan CR 3-12 (Saint Nazaire, Francia)
- Balanza de precisión Sartorius Werke GMBH Giralta SA
- Balanza Gibertini Europe 1000
- Balanza Jadever GW-6000
- Arcón Congelador Zanussi, a -18 °C

## **1.C. MATERIAL QUIRURGICO:**

### **1.C.1. Instrumental de Microcirugía:**

**1.C.1.a. Pinzas:**

- Disección con dientes 16 cm (1)
- Disección sin dientes 12 cm (1)
- Disección sin dientes 8 cm (1)
- Kocher recta sin dientes 14 cm (1)
- Mosquito recto con dientes 9 cm (1)
- Mosquito curvo sin dientes 9 cm (1)
- Dumont & Files nº 5 en ángulo recto (1)
- Dumont & Files nº 5 recta (1)

**1.C.1.b. Tijeras:**

- Mayo recta de 14 cm (1)
- Heiss curva de punta roma de 8 cm (1)
- Teufel curva nº 142 de 8 cm (1)

**1.C.1.c. Instrumental y material de sutura y ligadura:**

- Portaagujas de 14 cm (1)
- Cátgut cromado aguja curva 3/0
- Seda trenzada aguja curva 3/0
- Seda trenzada aguja curva 4/0

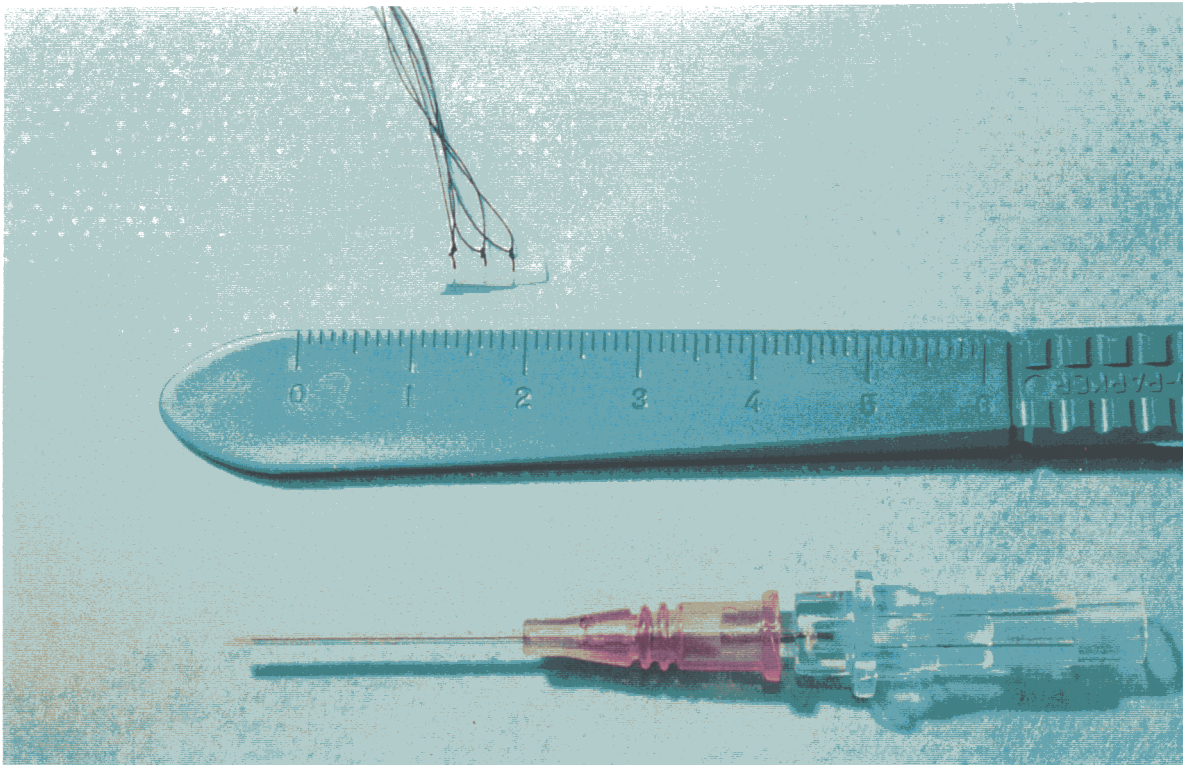
**1.C.2. Material Complementario:**

- Corcho de fijación del animal de 20 × 30 cm

- Gasas de 20 × 30 cm
- Torundas de algodón
- Algodón
- Bloque de plastilina de 10 × 2 × 30 cm
- Jeringas de 10 ml y de 5 ml
- Agujas tipo Luer 25 G
- Hojas de bisturí nº 11
- Abbocath nº 14, 18 y 20 G
- Vasos de precipitado de 50 ml
- Bateas desechables
- Tubos de centrifuga
- Pipetas de 1 ml

### **1.C.3. Guía Plástica:**

Obtenida del catéter plástico de un Abbocath nº 14, seccionando un segmento del mismo de 10 mm de longitud, y posteriormente se obtiene un hemcilindro en el que se realizan 3 muescas a una distancia de 2'5, 5 y 7'5 mm respectivamente. En las muescas realizadas se anudan los tres hilos de seda nº 4/0 que servirán para producir una triple estenosis portal, evitando así el desplazamiento de las ligaduras (FIGURA 20).



**Fig. 20.** Guía Plástica y catéter de abbocath 20 G con un diámetro externo de 1'2 mm utilizado para producir la triple ligadura-estenosis de la vena porta

## **1.D. FARMACOS:**

### **1.D.1. Anestésicos:**

-Eter dietílico anestésico (Panreac Química S.A., Barcelona).

### **1.D.2. Otros:**

-Sulfato de Atropina (1%)

-Solución Salina Isotónica (0'9%)

## **1.E. REACTIVOS:**

### **1.E.1. Laboratorio:**

#### **1.E.1.a. Determinación de Triiodotirosina ( $T_3$ ):**

Se utilizó el reactivo Coat-A-Count Total  $T_3$  de DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, U.S.A.).

#### **1.E.1.b. Determinación de Tiroxina ( $T_4$ ):**

Se utilizó el reactivo Coat-A-Count Total  $T_4$  de DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, U.S.A.).

**1.E.1.c. Determinación de Corticosterona:**

Se utilizó el reactivo Immu Chem™ Double Antibody Corticosterone <sup>125</sup>I RIA de ICN Biomedicals Inc (Costa Mesa, California, U.S.A.).

**1.E.1.d. Determinación de Prolactina:**

Se utilizó el reactivo Milenia Rat Prolactin de DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, U.S.A.).

**1.E.1.e. Determinación de Insulina:**

Se utilizaron los siguientes materiales para la determinación de Insulina:

- Sephadex G-25 y G-75 (Pharmacia Biotech A.B., Uppsala, Suecia)
- <sup>125</sup>I (Amersham International plc., Amersham, UK)
- Insulina cristalina
- Anticuerpos para insulina (Sigma S.L., San Louis, USA)
- Carbón activado (Sigma S.L., San Louis, USA)
- Dextrano (Sigma S.L., San Louis, USA)

**1.E.1.f. Determinación de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ )**

Se utilizó un kit comercial específico inmunoenzimático ELISA para determinación de TNF $\alpha$  (Endogen Inc., Woburn, USA)



**1.E.1.g. Determinación de Adenosinmonofosfato cíclico (cAMP):**

Se utilizó un kit comercial específico RIA para determinación de cAMP (Amersham International plc., Amersham, UK)

**1.E.1.h. Determinación de Oxido Nítrico (NO):**

Se utilizó reactivo de Griess (Sigma S.L., San Louis, USA) para la determinación del contenido de  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ .

**1.E.2. Anatomía Patológica:**

**1.E.2.a. Fijación:**

-Formol al 10%

**1.E.2.b. Inclusión:**

-Agua destilada.

-Alcohol etílico al 70, 80 y 96%.

-Xilol.

-Parafina.

**1.E.2.c. Tinción con hematoxilina-eosina:**

-Hematoxilina de Carazzi:

.Agua destilada.                      400 ml

.Glicerina.	100 ml
.Iodato potásico.	0'100 g
.Sulfato aluminico potásico.	20 g
.Hematoxilina.	0'500 g

-Eosina:

.Eosina.	1 g
.Agua destilada.	100 ml

**1.E.2.d. Tinción de Masson:**

-Rojo Mallory:

.Fuchina ácida.	1 g
.Orange.	0'4 g
.Agua destilada.	300 ml
.Acido acético.	1 ml

-Acido fosfomolibdico al 1%

-Verde Luz:

.Verde luz.	1 g
.Agua destilada.	100 ml
.Acido acético.	1 ml

-Alcohol de 96%

-Alcohol absoluto.

-Carboxilol.

-Xileno.

### **1.F. Hardware y Software:**

El presente trabajo ha sido realizado con un ordenador personal PC compatible con microprocesador Pentium-S<sup>®</sup> a 133 MHz, 16 Mb de memoria RAM EDO y 1,2 Giga de disco duro. La impresora utilizada fue una Hewlett Packard<sup>®</sup> HP Deskjet 690C. El sistema operativo empleado fue Windows 95<sup>®</sup>.

Se utilizó el procesador de textos de Works 4.0. para Windows 95 y el procesador de textos Word 7.0. para Windows 95. El tratamiento de las imágenes se realizó mediante el programa Corel Photo-Paint 5.0. Los datos numéricos se manejaron con la hoja de cálculo Excel 7.0. para Windows 95. Las gráficas de resultados se realizaron con los programas SigmaPlot 5.00. para MS-DOS y SigmaPlot 1.02. para Windows 3.11. Finalmente, para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa RSIGMA.

## **2. METODOS**

### **2.A. CONDICIONES DE ESTABULACION Y UTILIZACION DE LOS ANIMALES:**

Los animales se mantuvieron en cajas de Plexiglas (Panlab S.L., Barcelona), en condiciones estables de luz/oscuridad, distribuidas en ciclos de 12 horas (de 8 a 20 horas y de 20 a 8 horas respectivamente), a una temperatura ambiente de  $22 \pm 2$  °C y con una humedad relativa de 65-70%. Fueron alimentados con una dieta estándar para animales de laboratorio U.A.R., A 03 durante la fase de cría, pasando posteriormente a la dieta A 04 de mantenimiento (Panlab S.L., Barcelona) y agua *ad libitum*.

Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la legislación vigente en nuestro país sobre el cuidado y la utilización de animales de laboratorio, por la cual España adopta la normativa de la Unión Europea sobre el uso de animales con fines científicos. Se incorporó a nuestro ordenamiento legal con fecha 14 de Marzo de 1988 en el Real Decreto 223/1988, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (BOE nº 67, viernes 18-3-1988).

### **2.B. TECNICA ANESTESICA:**

Se utiliza anestesia inhalatoria con éter. La inducción se realiza introduciendo al animal en una campana de cristal en la que hay algodón impregnado en éter etílico. Cuando el plano de anestesia es suficientemente profundo, la rata se extrae de la campana y se le administra atropina (0'25 mg) por vía intramuscular profunda (Rodríguez y cols., 1989).

El mantenimiento anestésico se realiza mediante un vaso de precipitado de 50 ml, en cuyo fondo se coloca algodón impregnado con éter; este vaso se dispone a una distancia determinada del hocico del animal dependiendo de la profundidad del plano anestésico deseado y del momento de la intervención. Ante la aparición de apnea por exceso de la concentración del anestésico se puede realizar respiración asistida, para ello se extrae la lengua con unas pinzas y se aplica alrededor del hocico el extremo de un tubo de silástico de 1x35 cm, a través del cual se insuflan rítmicamente los pulmones, al tiempo que se comprime lateralmente el tórax con dos dedos. Con esta maniobra se consigue en la mayoría de los casos la recuperación de la respiración espontánea.

Una vez finalizada la intervención, se retira el vaso de precipitado con el agente anestésico y el animal recupera la conciencia en unos minutos.

## **2.C. TECNICA QUIRURGICA:**

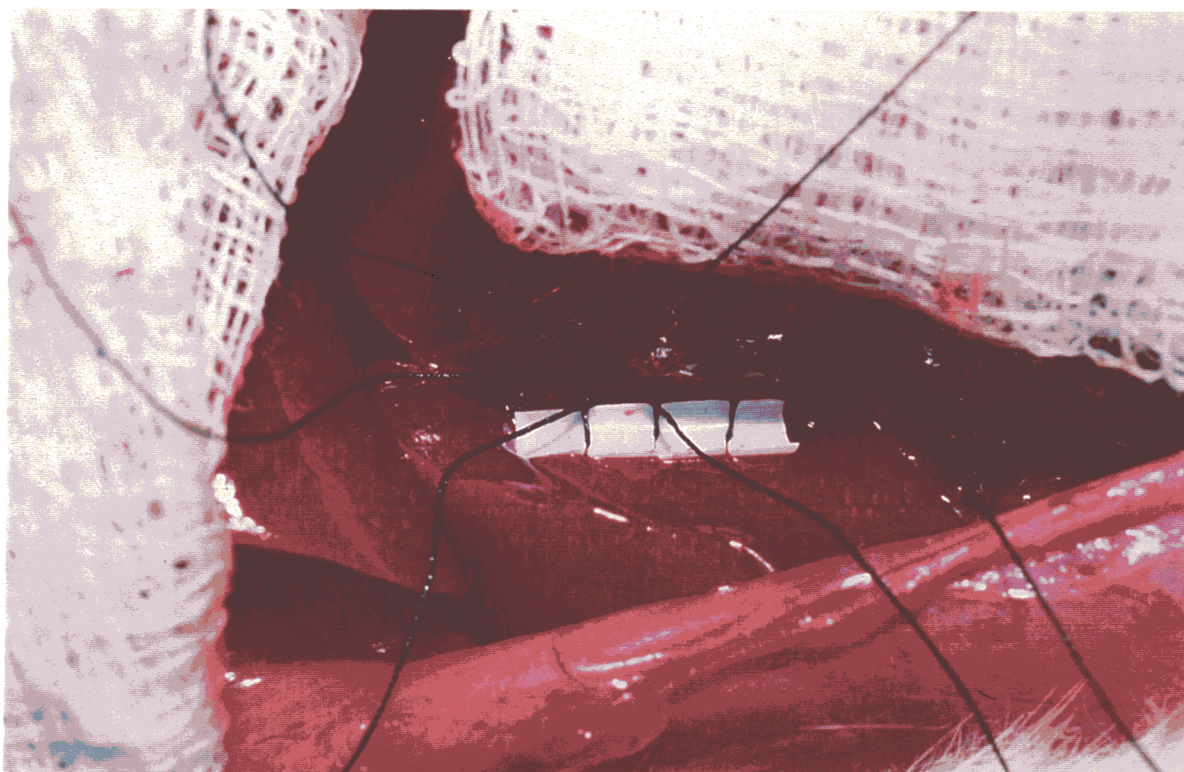
Con el animal en decúbito supino, y tras colocar un bloque de plastilina en la zona dorsolumbar, se realiza una laparotomía media xifopubiana. Se seccionan los ligamentos gastrohepáticos que impiden la evisceración del estomago. Se moviliza el duodeno y se extraen las asas intestinales, colocándolas hacia la izquierda del animal protegidas por una gasa humedecida en suero fisiológico. Igualmente se moviliza y extrae parcialmente el hígado y se desplaza cranealmente protegiéndose también con una gasa húmeda. Estas maniobras permiten una correcta exposición del hilio hepático.

A continuación se realiza la disección hiliar para individualizar las estructuras vasculares y biliares. Se disea la vena porta, que es la estructura más posterior del hilio, desde la desembocadura de la vena gastroduodenal por la izquierda hasta la primera

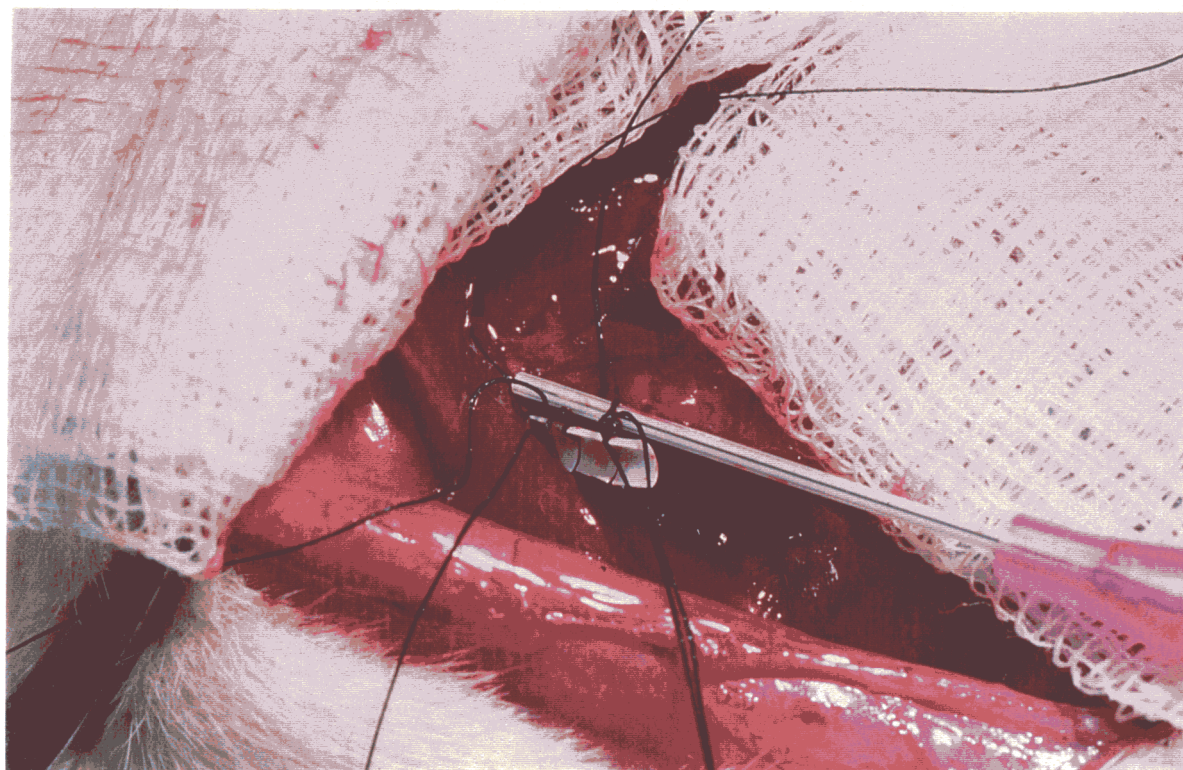
división mayor de la vena porta, a nivel de la rama destinada al lóbulo lateral derecho (Lorente y cols., 1993b).

Seguidamente, se procede a situar la guía, previamente construida a partir de un Abbocath (Material 1.C.3. Guía plástica), en el lado derecho de la vena porta, pasando los tres hilos de seda alrededor de la misma (FIGURA 21). Se coloca a lo largo de la vena porta el fiador de calibre 20 G constituido por un catéter de Abbocath que tiene un diámetro externo de 1'2 mm. Tras el anudamiento secuencial de los tres hilos sobre el catéter y la vena porta, se retira el fiador (FIGURAS 22, 23 y 24). Este proceso conlleva la creación de una estenosis triple de la vena porta de calibre conocido (1'2 mm) (FIGURA 25).

Finalizada la fase hiliar, se reintegran las asas intestinales a la cavidad abdominal y se procede a su cierre mediante un plano peritoneo-aponeurótico de catgut 3/0 y un plano de piel con seda 3/0.

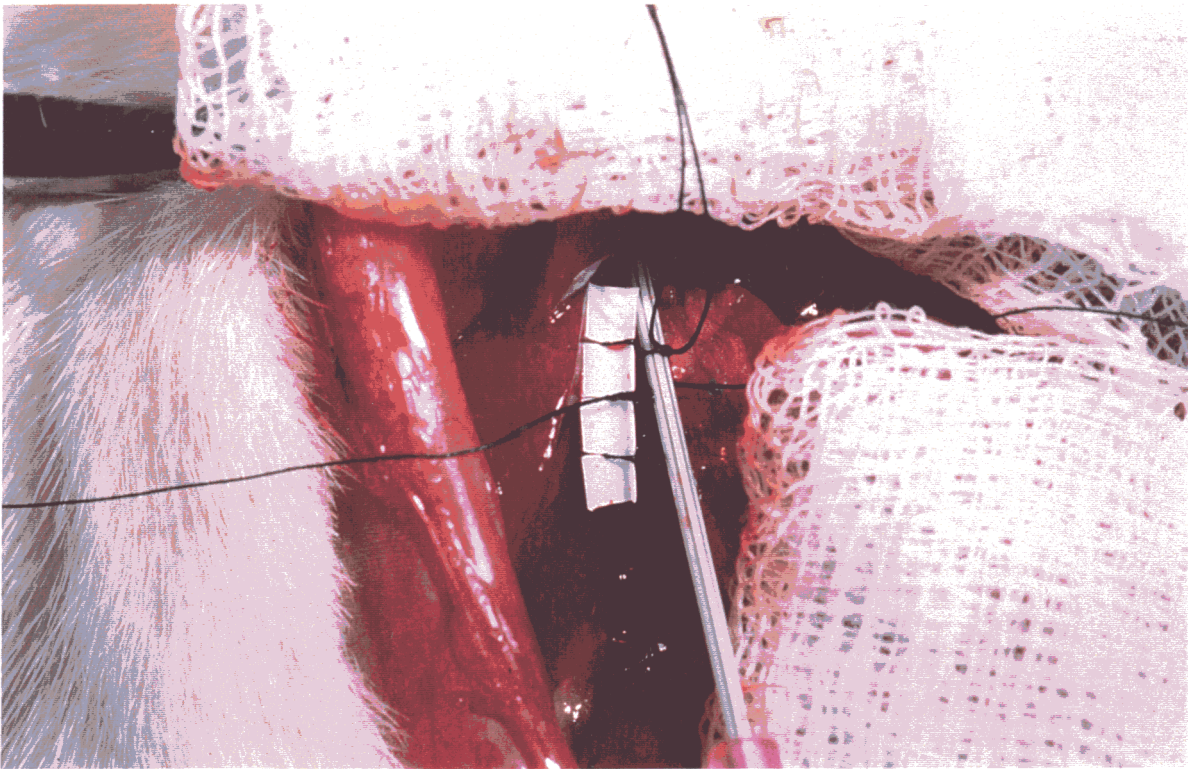


**Fig. 21.** Guía Plástica situada paralelamente a la vena porta, una vez disecada dicha vena y pasadas las tres ligaduras alrededor del vaso

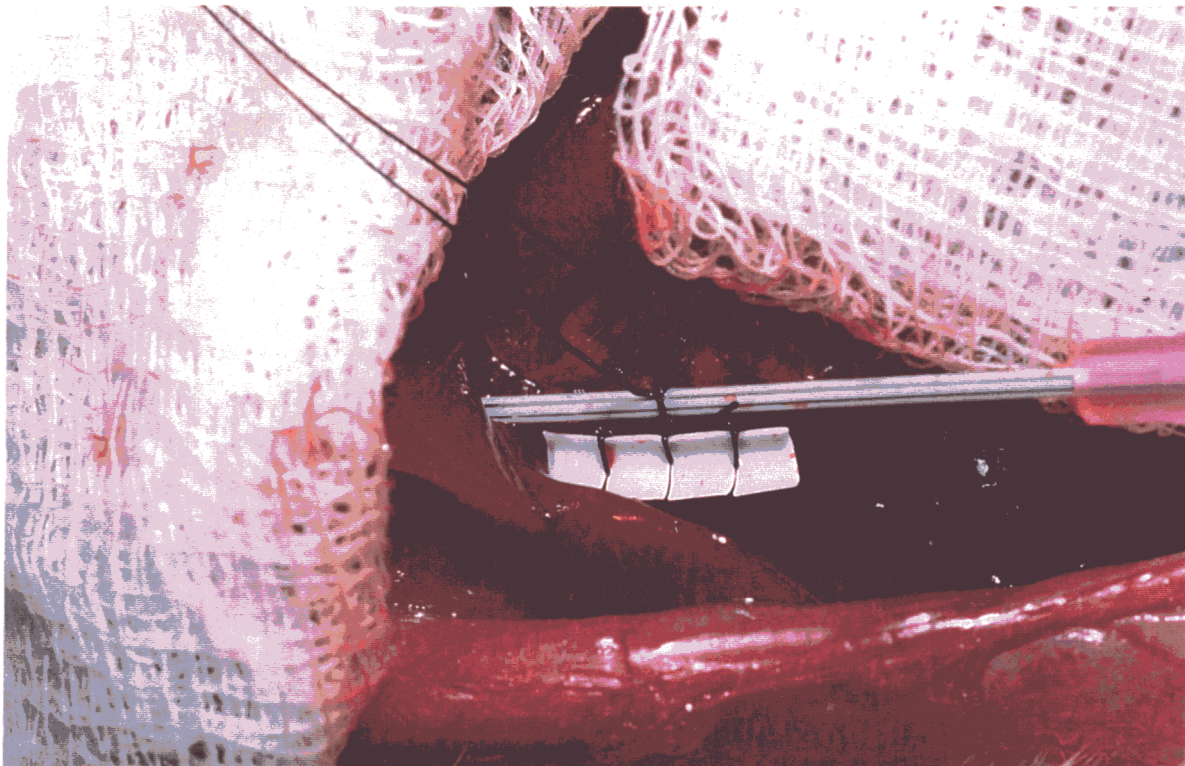


**Fig. 22.** Realización de la ligadura-estenosis distal de la vena porta sobre un cateter de 1'2 mm de diámetro externo



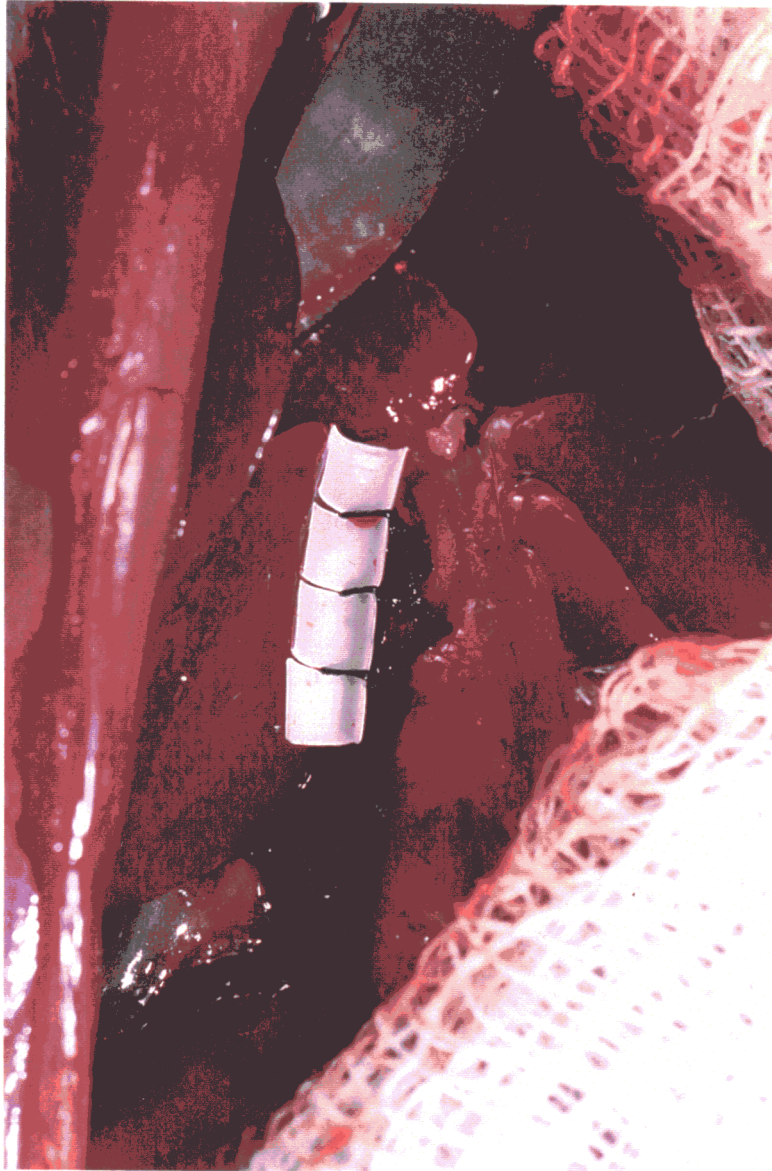


**Fig. 23.** Realización de la ligadura-estenosis proximal de la vena porta



**Fig. 24.** Realización de la ligadura-estenosis central de la vena porta





**Fig. 25.** Resultado final de la técnica de la triple ligadura-estenosis de la vena porta

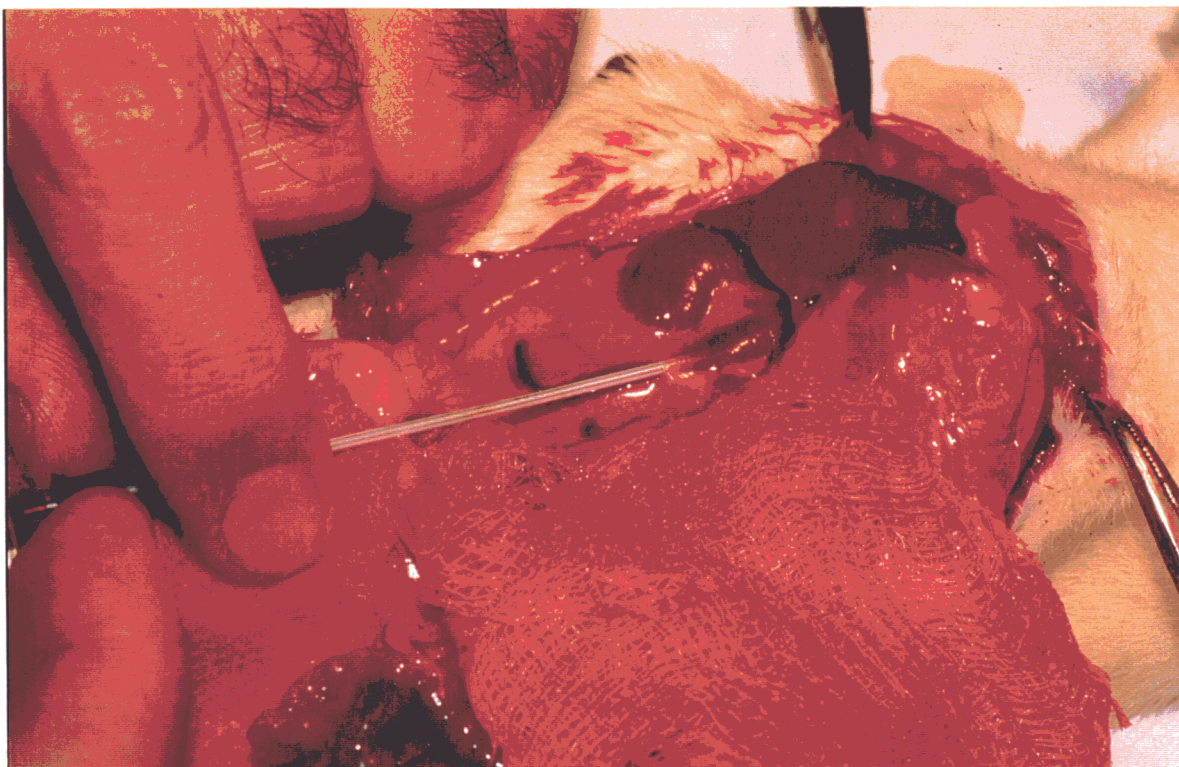
## **2.D. EVOLUCION POSTOPERATORIA:**

Inmediatamente después de la intervención el animal es colocado de nuevo en su jaula, cerca de una fuente de calor dada la especial sensibilidad de los pequeños roedores a la hipotermia. Durante la primera hora se restablece progresivamente y recupera la deambulacion. En varias fases del postoperatorio se observa la evolución del animal y se determina su peso corporal. A los animales fallecidos, todos ellos en las primeras 24 horas, se les realizó estudio necrópsico observando las cavidades abdominal y torácica.

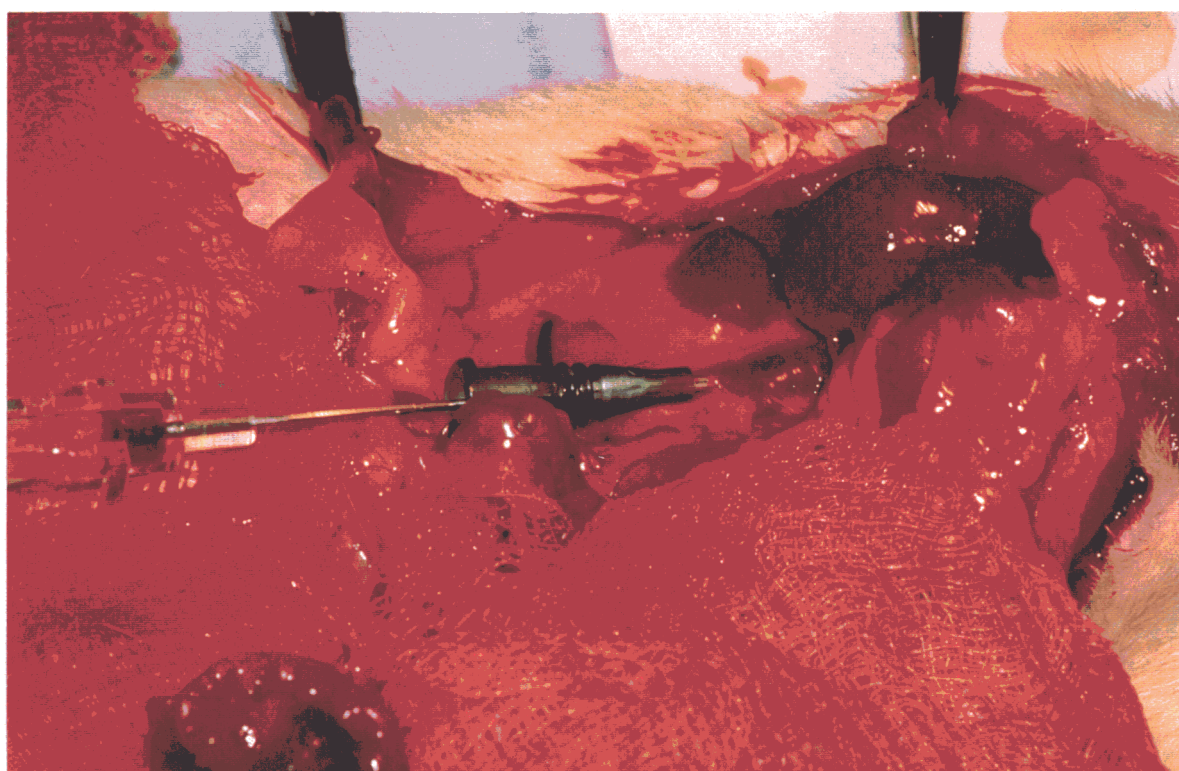
## **2.E. SACRIFICIO DE LOS ANIMALES:**

### **2.E.1. Técnica de extracción sanguínea:**

A las 24 horas, 15 y 45 días del p.o., dependiendo de los diferentes grupos de animales y previa determinación del peso corporal de los mismos, se procede a su sacrificio. Trás anestesia inhalatoria con éter, se realiza una laparotomía media y se observa cuidadosamente con microscopio operatorio la circulación colateral portosistémica neoformada así como el aspecto del hígado, en particular el hilio hepático, el bazo, el páncreas, el intestino y los ganglios linfáticos mesentéricos. Se extraen las asas intestinales hacia la izquierda del animal, exponiendo la vena cava inferior en su porción infrarrenal, que se cateteriza con un Abbocath calibre 18 G (FIGURAS 26 y 27) a través del cual se exanguina al animal, obteniendo 8-12 ml de sangre, lo que produce su fallecimiento por shock hipovolémico (FIGURAS 28 y 29).

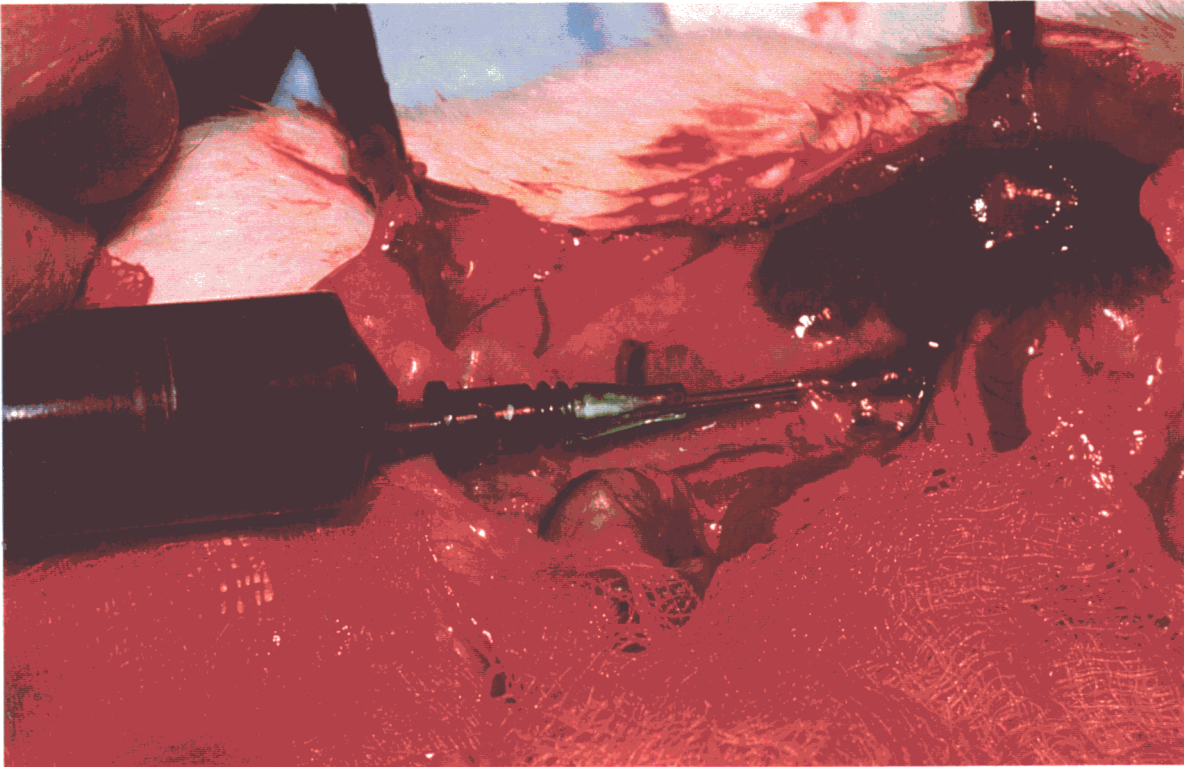


**Fig. 26.** Punción de la vena cava infrarrenal con abbocath 18 G

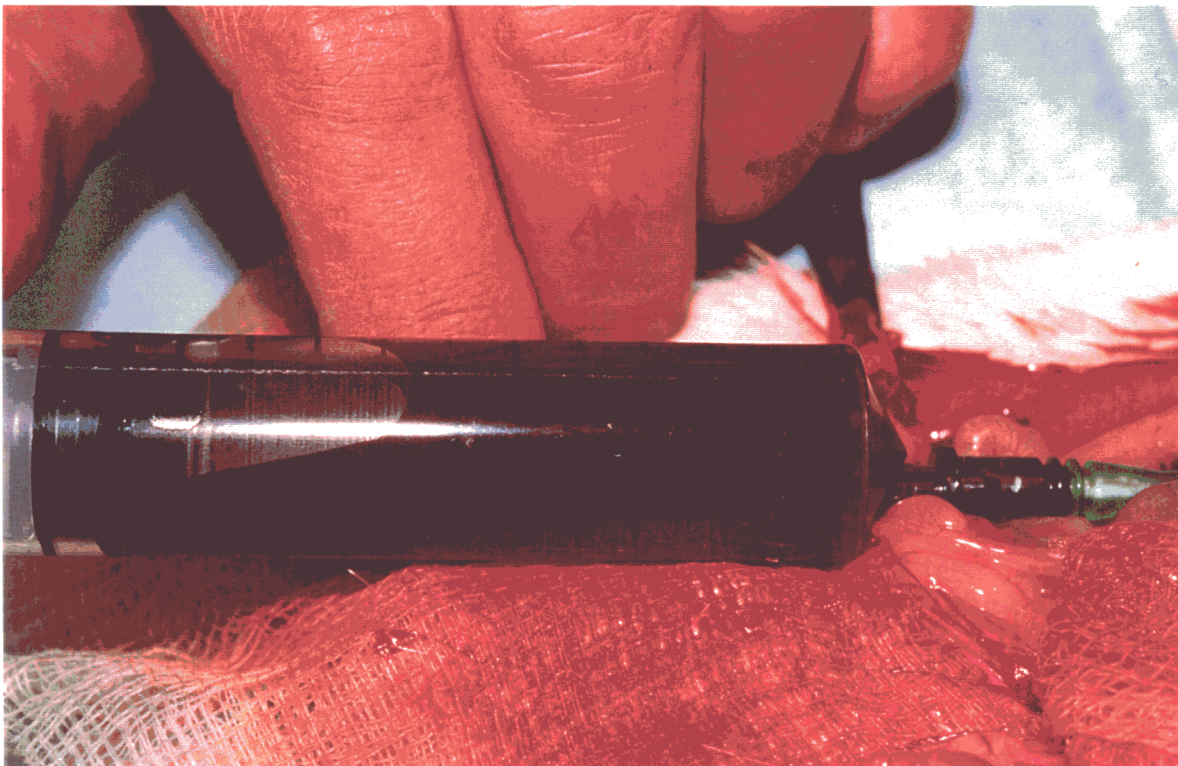


**Fig. 27.** Cateterización de la vena cava infrarrenal. Una vez introducido el cateter en la vena cava se extrae el trocar para proceder a la exanguinación





**Fig. 28.** Extracción de sangre de vena cava inferior



**Fig. 29.** Fin de la exangüinación consiguiendo 10-12 ml de sangre

### **2.E.2. Técnica de necropsia:**

Tras la exanguinación del animal se extraen el hígado y el bazo para la determinación de su peso (Balanza Gibertini Europe 1000), obteniendo muestras histológicas del bazo, de la zona esplenorrenal izquierda, del intestino delgado y de las adenopatías mesentéricas, así como de la zona portal estenosada, fijándolas en formol al 10% para su posterior deshidratación, parafinado y tinción.

### **2.F. TECNICAS ANALITICAS:**

Las muestras sanguíneas, tras su coagulación, se centrifugan a 4.500 r.p.m. durante 15 minutos (Centrífuga Jouan CR 3-12) obteniendo suero que se almacena congelado en alícuotas (Arcón congelador Zanussi, a -18 °C) para posteriormente realizar las determinaciones analíticas.

#### **2.F.1. Determinación de Triiodotironina (T<sub>3</sub>):**

Se realiza ésta determinación mediante RIA utilizando el reactivo Coat-A-Count Total T<sub>3</sub> de DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, U.S.A.) (Refetoff 1979).

Esta técnica analítica es un radioinmunoensayo <sup>125</sup>I en fase sólida diseñado para la medición cuantitativa de triiodotironina (T<sub>3</sub>) total circulante en suero o plasma de rata. La valoración cuantitativa se realiza mediante contador de radiación gamma modelo 1460 Multigamma L de Wallac (Nejad y cols., 1975).

### **2.F.2. Determinación de Tiroxina (T<sub>4</sub>):**

La determinación de T<sub>4</sub> se efectúa mediante RIA utilizando el reactivo Coat-A-Count Total T<sub>4</sub> de DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, U.S.A.). Es un <sup>125</sup>I radioinmunoensayo en fase sólida diseñado para la medición cuantitativa de la tiroxina (T<sub>4</sub>) total circulante en suero o plasma de rata. La valoración cuantitativa se realiza mediante contador de radiación gamma modelo 1460 Multigamma L de Wallac (Refetoff 1979).

### **2.F.3. Determinación de Corticosterona:**

La valoración de Corticosterona se realiza mediante RIA utilizando el reactivo Immu Chem™ Double Antibody Corticosterone <sup>125</sup>I RIA de ICN Biomedicals Inc (Costa Mesa, California, U.S.A.). Este método analítico está específicamente diseñado para la determinación de corticosterona en suero o plasma de ratas y ratones de laboratorio. La medición cuantitativa se realiza mediante contador de radiaciones gamma modelo 1460 Multigamma L de Wallac (Shimizu y cols., 1983).

### **2.F.4. Determinación de Prolactina:**

La determinación de Prolactina se efectúa mediante ensayo enzimoimmunométrico utilizando el reactivo Milenia Rat Prolactin de DPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, U.S.A.). Es un ensayo diseñado para la medición cuantitativa de prolactina en suero de rata, utilizando un lector y procesador de placa SLT 400 ATC de Labinstruments (Beach y cols., 1985)

### **2.F.5. Determinación de Insulina:**

La medida de la concentración sérica de insulina se realizó utilizando un método radioinmunológico descrito por Yalow y Bergson (Yalow y cols., 1956, 1959 y 1960). Su fundamento se basa en una reacción de competición entre un antígeno marcado radiactivamente (hormona “caliente”) y un antígeno no marcado (hormona “fría”) contenida en la muestra, para unirse con una cantidad fija de anticuerpo específico para ellos. La combinación del antígeno marcado con el anticuerpo se cuantificó midiendo la radiactividad en la fracción de antígeno libre no combinada con dicho anticuerpo tras su precipitación con carbón activo recubierto de dextrano (Arimura y cols., 1975).

La radioiodación de la insulina se realizó con  $\text{Na}^{125}\text{I}$  por el método de oxidación con cloramina T (Martino y cols., 1978), basada en la oxidación del yoduro radiactivo a yodo atómico, por acción de la cloramina T, que se introduce en uno de los carbonos del anillo bencénico de algunos de los restos de tirosina de la estructura aminoácida de las diferentes hormonas. La acción oxidante de la cloramina T se detiene al cabo de 30 segundos mediante la adición de metabisulfito. La purificación de la hormona se realizó por cromatografía de filtración en gel Sephadex G-25 y G-75.

El tampón utilizado para el RIA de insulina fue una solución de glicina 0,2 mol/l, albúmina bovina 0,25%, pH = 8,8.

En tubos de 4 ml se pipetearon 200  $\mu\text{l}$  de anticuerpo diluido, 600  $\mu\text{l}$  de insulina marcada y 200  $\mu\text{l}$  de muestra (insulina problema), o soluciones estándar de insulina (que nos sirven para calcular la relación entre insulina- $^{125}\text{I}$  ligada a anticuerpo y la insulina fría total de las muestras) y se incubaron durante 48 horas a 4° C.

La separación de la fracción de hormona libre de la ligada a anticuerpo se hizo con una suspensión de charcoal (3% carbón y 0,25% dextrano) en tampón glicina, añadiendo 0,5 ml/tubo de RIA excepto a tres tubos nombrados como “AT” que solo llevan el volumen de radiactividad correspondiente a cada RIA y que nos permiten conocer la cantidad total de radiactividad añadida a cada tubo. En otros tres tubos nombrados como “N” el anticuerpo se sustituye por buffer de RIA y nos sirven para medir la eficacia del método de separación. Tras 45 minutos a 4° C, los tubos se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos, se aspiró el sobrenadante y finalmente se midió la radiactividad del precipitado en un contador de partículas gamma.

La mínima concentración detectable fue de 1,9 pg/tubo y el intervalo de mínimo error correspondió al rango de concentraciones comprendido entre 0,2 y 1 ng/tubo.

#### **2.F.6. Determinación de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ )**

Se realizó por un método inmunoenzimático utilizando kits específicos de ELISA. Este método se basa en la unión específica de la citoquina contenida en la muestra a anticuerpos monoclonales específicos inmovilizados por la superficie de las placas de titulación. Para ello las muestras y estándares apropiados se incuban con el anticuerpo. Después de un lavado para eliminar todas las sustancias no unidas que pudiesen interferir con el ensayo, se añade un segundo anticuerpo específico y se realiza una segunda incubación. Tras eliminar por lavado el segundo anticuerpo no unido se incuba de nuevo en presencia de un tercer anticuerpo unido a un enzima y se cuantifica la citoquina unida por una reacción que origina cambios de color espectrofotométricamente detectables.



#### **2.F.7. Determinación de Adenosinmonofosfato cíclico (cAMP):**

Se determinó mediante un método radioinmunológico específico ( $^{125}\text{I}$ -RIA Kit de Amersham) (Yalow y cols., 1971).

#### **2.F.8. Determinación de Oxido Nítrico (NO):**

Se determinó como  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  mediante la reacción de Griess (Green y cols., 1982). Para ello, tras reducción previa del  $\text{NO}_3^-$  a  $\text{NO}_2^-$  se añadió a las muestras reactivo de Griess y se midió la absorbancia a 546 nm frente a una curva estándar de concentraciones conocidas de  $\text{NO}_2^-$ .

#### **2.G. TECNICAS HISTOLOGICAS:**

Para el análisis anatomopatológico de las piezas estudiadas se procedió a su fijación, inclusión y corte, previos a su tinción con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson.

##### **2.G.1. Fijación:**

Todas las piezas se fijaron en formol tamponado al 10%

##### **2.G.2. Inclusión:**

En Autotechnicon, proceso automatizado mediante el cual las piezas pasan por una solución de formol al 10% en la que permanecen durante cuatro horas, pasando posteriormente a una cubeta con agua destilada y permaneciendo ahí durante una hora.

Luego, comienza el proceso de deshidratación, pasando las muestras por cubetas que contienen diferentes concentraciones de alcohol etílico: primero al 70%, después al 80% y por último al 90%, y haciendo dos pases de una hora de duración por cada concentración de alcohol. Después hay que sustituir el alcohol etílico de las muestras por una solución solvente de parafina. Se utiliza xilol y se realizan dos pases de una hora de duración cada uno. Finalmente se procede a la inclusión en parafina mediante dos pases de dos horas cada uno.

### **2.G.3. Procesado de los cortes:**

Tras la inclusión en parafina puede realizarse el corte de las piezas con el microtomo en secciones de 5  $\mu\text{m}$  de grosor que, colocadas en un portaobjetos, son sometidas a un proceso de desparafinado.

#### **2.G.3.a. Desparafinado:**

Se colocan los objetos en xilol durante 10 minutos, después se pasan a una cubeta con alcohol absoluto durante 10 minutos. Posteriormente, se llevan a otra cubeta con alcohol al 96% durante 5 minutos y después, a otra con alcohol etílico al 70% por otros 5 minutos. Se acaba el proceso sumergiendo los portaobjetos en agua destilada durante 10 minutos más.

### **2.G.4. Tinción:**

#### **2.G.4.a. Tinción con hematoxilina-eosina:**

Los portaobjetos, con las secciones desparafinadas, se sumergen en hematoxilina de Carazzi, se lavan con agua destilada, se sumergen en eosina y se lavan de nuevo con agua destilada, procediendo posteriormente a su deshidratación y montaje.

#### **2.G.4.b. Tinción de Masson:**

Los portaobjetos con las secciones desparafinadas se lavan con agua destilada, se sumergen en hematoxilina de Harris y se lavan de nuevo con agua destilada. Se introducen en Rojo Mallory, se lavan con agua destilada, se introducen en ácido fosfomolibdico y se contrastan con Verde Luz. A continuación se lavan con agua destilada y se procede a la deshidratación con alcohol, sumergiéndolos posteriormente en carboxilol y xileno, tras lo que se procede al montaje habitual.

#### **2.H. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS:**

Los valores se expresan como media, más menos la desviación estándar ( $\bar{x} \pm DE$ ).

Se comprobó que todas las variables estudiadas en las diferentes **Series** se ajustan a una distribución Normal mediante la prueba de Kolmorov-Smirnov.

Para comparar la evolución del peso corporal de los animales de cada **Serie** (PC Inicial, PC Día 1, PC Día 7, PC Día 15, PC Día 30 y PC Día 45) se utilizó la prueba de la **t** de Student para datos apareados.

La comparación de los incrementos de peso corporal ( $\Delta$  PC) entre las **Series** de animales operados y sus correspondientes controles se realizó mediante la prueba de la **t** de Student para datos independientes.

Para comparar las variables peso hepático (PH), peso hepático / peso corporal  $\times 100$  ( $PH / PC \times 100$ ), peso esplénico (PE), peso esplénico / peso corporal  $\times 100$  ( $PE / PC \times 100$ ), peso hepático / peso esplénico ( $PH / PE$ ), Triiodotirosina ( $T_3$ ), Tiroxina ( $T_4$ ), Corticosterona, Prolactina, Insulina, Factor de Necrosis Tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), Adenosinmonofosfato cíclico (cAMP) y Oxido Nítrico (NO) se utilizó un análisis de la varianza y cuando se demostró una diferencia significativa se empleó la prueba de Newmann-Keuls para contrastes “a posteriori”.

La incidencia de mortalidad entre las diferentes Series se comparó mediante la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ).

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula cuando su probabilidad fue inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ).

#### **IV. RESULTADOS**

## **1. SUPERVIVENCIA Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS**

Los animales que componen las **Serie**s control (**I, III y V**) sobreviven todos durante el periodo de observación propuesto de 24 horas para el **Grupo A (Serie I)**, de 15 días para el **Grupo B (Serie III)** y de 45 días para el **Grupo C (Serie V)** (TABLA VI).

En la **Serie II**, de animales con HTP sacrificados a las 24 horas de postoperatorio, fallecen 2 (16,67%) y sobreviven 10 (83,33%) (TABLA VI). El fallecimiento de los animales sucede invariablemente en las primeras 24 horas de postoperatorio y en la necropsia se observa congestión mesentérica marcada con intensa cianosis de las asas intestinales. No existe trombosis del sistema venoso portal, hemorragias ni signos de peritonitis.

En la **Serie IV** compuesta por los animales con HTP sacrificados a los 15 días de postoperatorio, fallecen 4 (28,57%) y sobreviven 10 (71,43 %) (TABLA VI). El fallecimiento de los animales sucede igualmente en las primeras 24 horas de postoperatorio, encontrándose en la necropsia los mismos hallazgos que en los animales de la **Serie II** que fallecieron durante el postoperatorio.

En la **Serie VI** compuesta por los animales con HTP sacrificados a los 45 días de postoperatorio, fallecen 2 (16,67%) y sobreviven 10 (83,33%). (TABLA VI). Los hallazgos de la necropsia son similares a los de las **Serie**s previas.

En las tres **Serie**s de animales con HTP (**II, IV y VI**) puede apreciarse que fallecen 8 animales, lo cual supone un 21,05% de mortalidad global y sobreviven 30 de ellos con un 78,95% de supervivencia global, valores que sí son ES ( $p < 0,01$ ) respecto de los obtenidos en las **Serie**s control (**I, III y V**) (TABLA VI).

Como complicaciones postoperatorias solo se observaron la presencia de abscesos en la cicatriz de laparotomía en dos animales de la **Serie IV** y en un animal de la **Serie VI**.

TABLA VI

Mortalidad y Supervivencia en el **Grupo A**, de animales sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con hipertensión portal y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con hipertensión portal

GRUPO	SERIE	MORTALIDAD		SUPERVIVENCIA	
		n	%	n	%
<b>A</b> (24 horas)	<b>I (C)</b> (n=15)	0	0	15	100
	<b>II (HTP)</b> (n=12)	2	16,67	10	83,33
<b>B</b> (15 días)	<b>III (C)</b> (n=15)	0	0	15	100
	<b>IV (HTP)</b> (n=14)	4	28,57	10	71,43
<b>C</b> (45 días)	<b>V (C)</b> (n= 15)	0	0	15	100
	<b>VI (HTP)</b> (n=12)	2	16,67	10	83,33
<b>TOTAL</b> (n=83)	<b>CONTROLES</b> (n=45)	0	0	45	100
	<b>HTP</b> (n=38)	** 8	21,05	** 30	78,95

$\bar{x} \pm DE$

\*\* p<0,01: Valor ES respecto de Series control



## **2. EVOLUCION DEL PESO CORPORAL**

En el **Grupo A**, integrado por los animales sacrificados a las 24 horas de evolución, puede apreciarse que los animales de la **Serie I** (Control) presentan un aumento del peso corporal ES ( $p<0,001$ ) respecto del peso corporal inicial. Por el contrario, los animales con hipertensión portal que constituyen la **Serie II** sufren una pérdida de peso corporal ES ( $p<0,001$ ) respecto del peso corporal inicial (TABLA VII, FIGURA 30). Así, la variación de peso corporal es ES ( $p<0,001$ ) inferior en los animales que integran la **Serie II** respecto de los de la **Serie I** (TABLA VII, FIGURA 33).

En el **Grupo B**, integrado por los animales sacrificados a los 15 días de evolución, puede apreciarse que los animales de la **Serie III** (Control) presentan en todo momento un incremento del peso corporal ES ( $p<0,001$ ) respecto del peso corporal inicial. Los animales con hipertensión portal que constituyen la **Serie IV** sufren a las 24 horas de evolución una pérdida de peso corporal ES ( $p<0,001$ ) respecto del peso corporal inicial. A los 7 días de evolución el PC no muestra diferencias significativas en tanto que a los 15 días sí presenta un incremento ES ( $p<0,001$ ) respecto del peso inicial (TABLA VIII, FIGURA 31). El incremento del peso corporal de los animales de la **Serie IV** es inferior ES ( $p<0,001$ ) al de los animales de la **Serie III** (TABLA VIII, FIGURA 33).

Finalmente, en el **Grupo C**, integrado por los animales sacrificados a los 45 días de evolución, puede apreciarse que los animales de la **Serie V** (Control) presentan en todo momento un incremento del peso corporal ES ( $p<0,001$ ) respecto del peso corporal inicial. Por el contrario, los animales con hipertensión portal que constituyen la **Serie VI** sufren una pérdida de peso corporal ES ( $p<0,001$ ) a las 24 horas de evolución, incrementando progresivamente su peso a los 7 ( $p<0,05$ ), 15 ( $p<0,001$ ), 30 ( $p<0,001$ ) y 45 ( $p<0,001$ ) días de evolución postoperatoria (TABLA IX, FIGURA 32). El

incremento del peso corporal de los animales de la **Serie VI** no muestra diferencias ES respecto a igual parámetro de la **Serie V** (TABLA IX, FIGURA 33).

TABLA VII

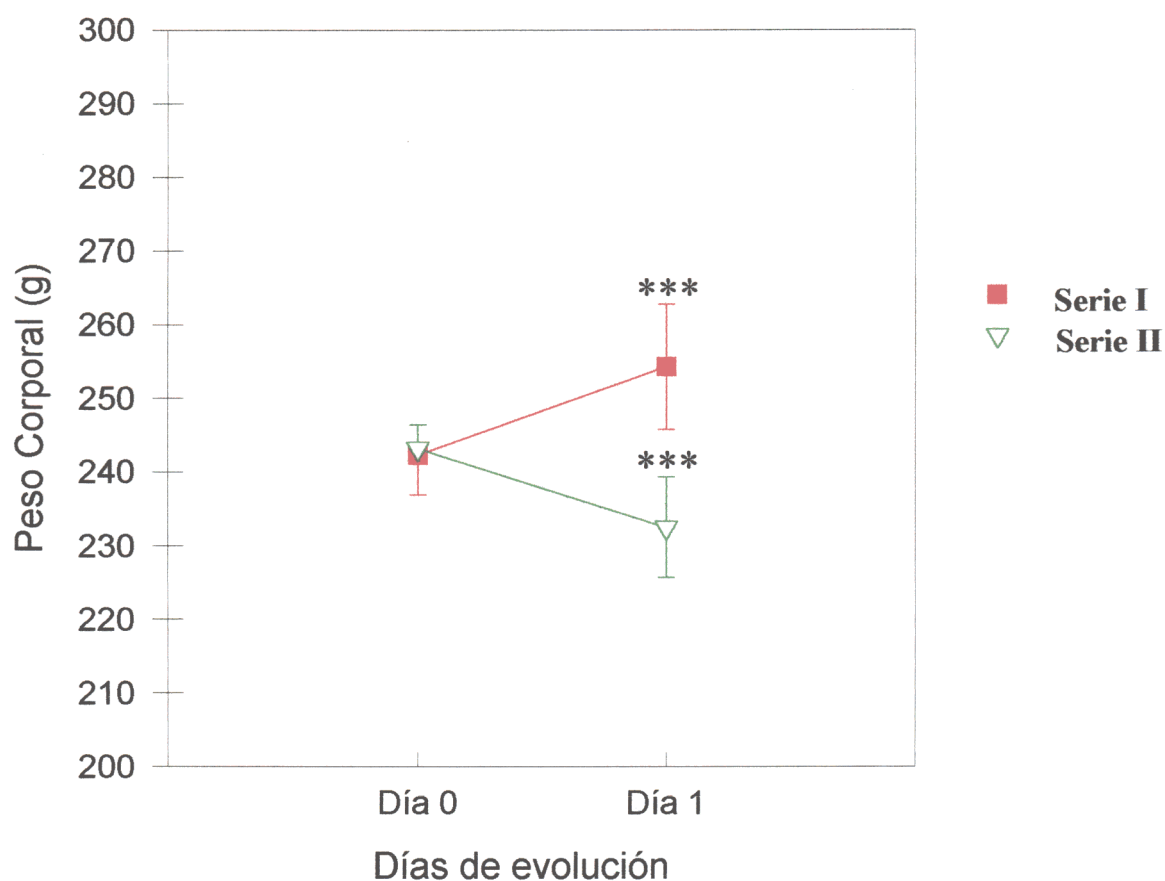
Peso Corporal (PC) Inicial y Final (24 horas) e Incremento de Peso Corporal ( $\Delta$  PC) en el **Grupo A**, de animales sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP)

GRUPO	SERIE	PC Inicial (g)	PC Final (g)	$\Delta$ PC (g)
A (24 horas)	I (C) (n=15)	242,27 $\pm$ 5,42	*** 254,27 $\pm$ 8,51	12,00 $\pm$ 4,16
	II (HTP) (n=10)	243,20 $\pm$ 3,19	*** 232,50 $\pm$ 6,80	+++ -10,7 $\pm$ 4,92

$\bar{x} \pm DE$

\*\*\*  $p < 0,001$  : Valor ES respecto del PC Inicial.

+++  $p < 0,001$  : Valor ES respecto del  $\Delta$ PC de la Serie I.



\*\*\*  $p < 0,001$  : Valor ES respecto del PC Inicial.

**FIGURA 30.** Evolución del Peso Corporal (PC) en el **Grupo A**, de animales sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control y la **Serie II** de animales con hipertensión portal

TABLA VIII

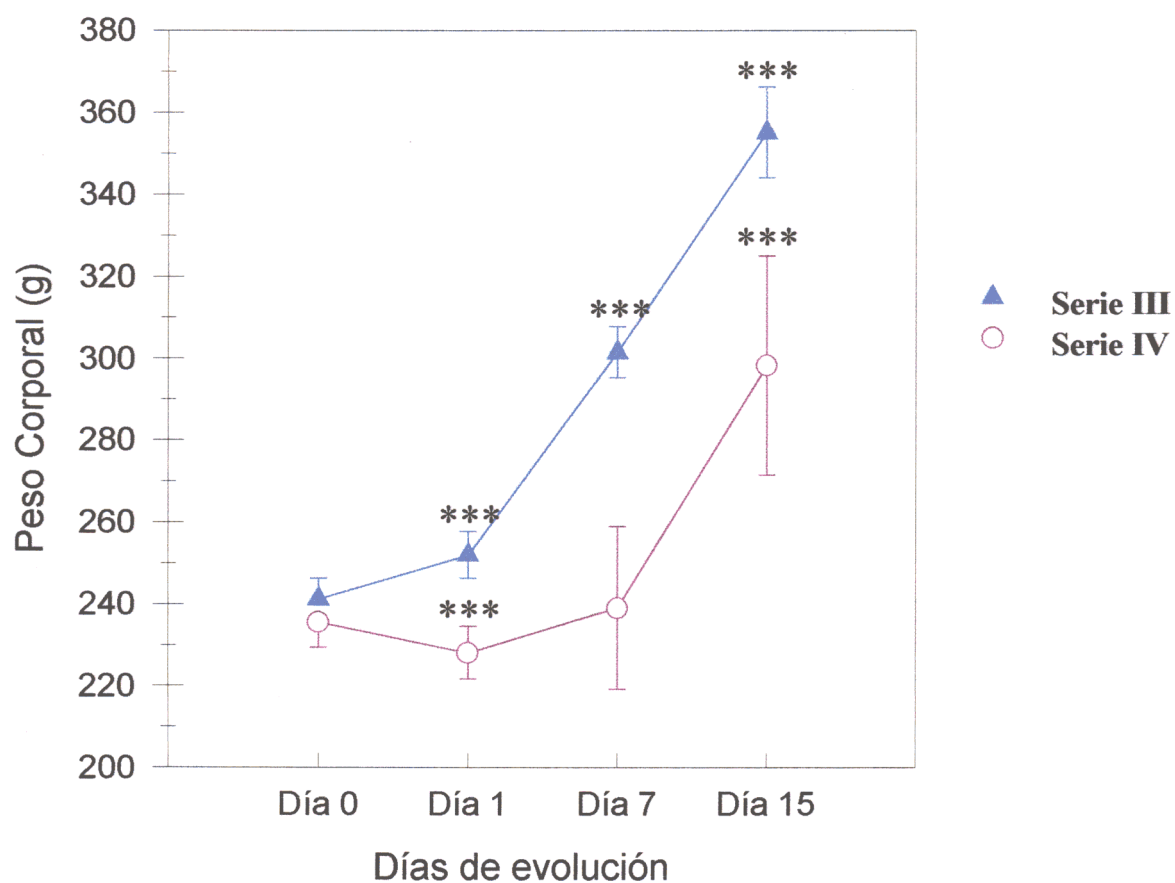
Evolución del Peso Corporal (PC) e Incremento de Peso Corporal ( $\Delta$  PC) en el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control (C) y la **Serie IV** de animales con hipertensión portal (HTP)

GRUPO	SERIE	PC Inicial (g)	PC Día 1 (g)	PC Día 7 (g)	PC Final (g)	$\Delta$ PC (g)
<b>B</b> (15 días)	<b>III (C)</b> (n=15)	241,13 $\pm$ 5,11	*** 251,93 $\pm$ 5,76	*** 301,47 $\pm$ 06,24	*** 355,13 $\pm$ 11,08	114 $\pm$ 13,20
	<b>IV (HTP)</b> (n=10)	235,50 $\pm$ 6,19	*** 228,00 $\pm$ 6,41	239,00 $\pm$ 19,83	*** 298,20 $\pm$ 26,79	+++ 62,7 $\pm$ 25,54

$\bar{x} \pm DE$

\*\*\*  $p < 0,001$  : Valor ES respecto del PC Inicial.

+++  $p < 0,001$ : Valor ES respecto del  $\Delta$ PC de la **Serie III**.



\*\*\*  $p < 0,001$ : Valor ES respecto del PC Inicial.

**FIGURA 31.** Evolución del Peso Corporal (PC) en el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con hipertensión portal

TABLA IX

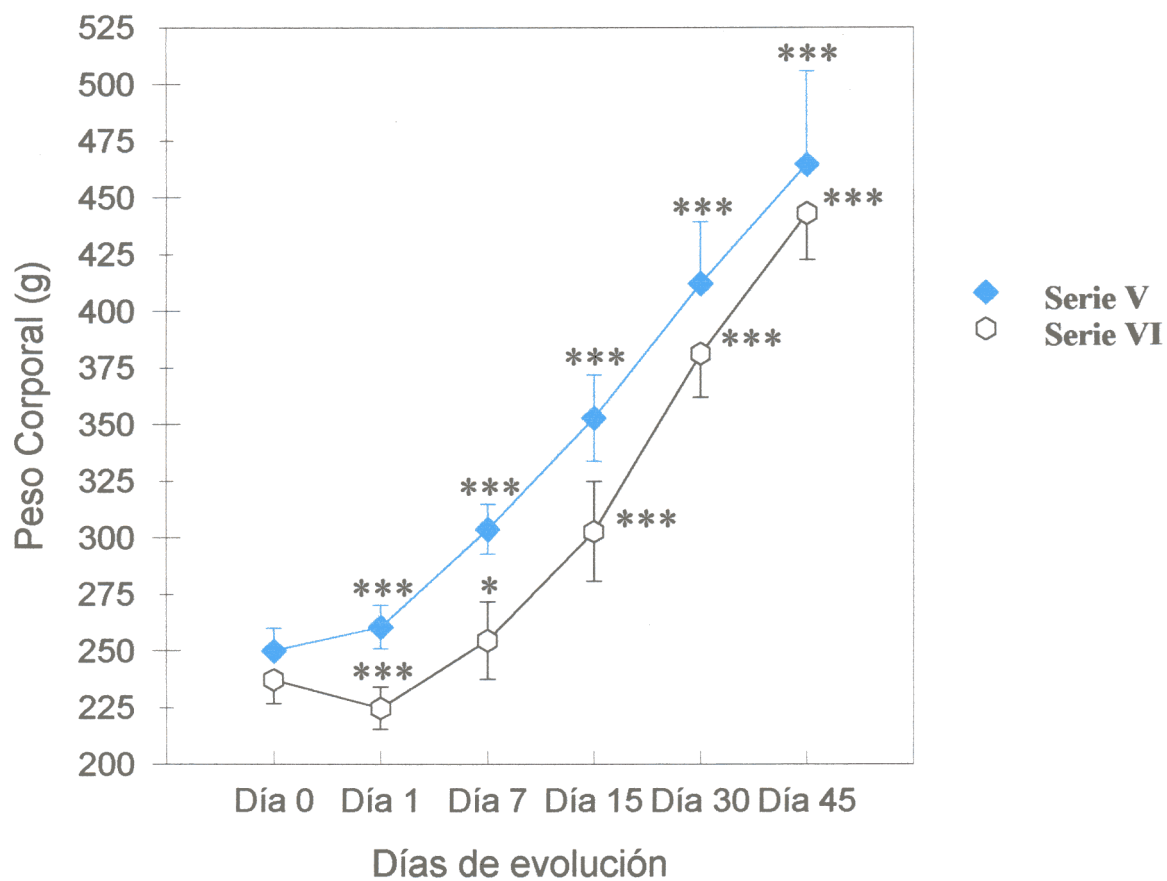
Evolución del Peso Corporal (PC) e Incremento de Peso Corporal ( $\Delta$  PC) en el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control (C) y la **Serie VI** de animales con hipertensión portal (HTP)

GRUPO	SERIE	PC Inicial (g)	PC Día 1 (g)	PC Día 7 (g)	PC Día 15 (g)	PC Día 30 (g)	PC Final (g)	$\Delta$ PC (g)
<b>C</b> (45 días)	<b>V (C)</b> (n=15)	250,07±10,01	*** 260,53±9,58	*** 303,80±10,93	*** 352,87±19,12	*** 412,33±26,95	*** 464,73±40,98	214,67±47,61
	<b>VI (HTP)</b> (n=10)	237,20±10,46	*** 224,60±9,35	* 254,50±17,03	*** 302,60±22,02	*** 381,10±19,44	*** 442,90±20,53	205,70±20,89

$\bar{x} \pm DE$

\*  $p < 0,05$  : Valor ES respecto del PC Inicial.

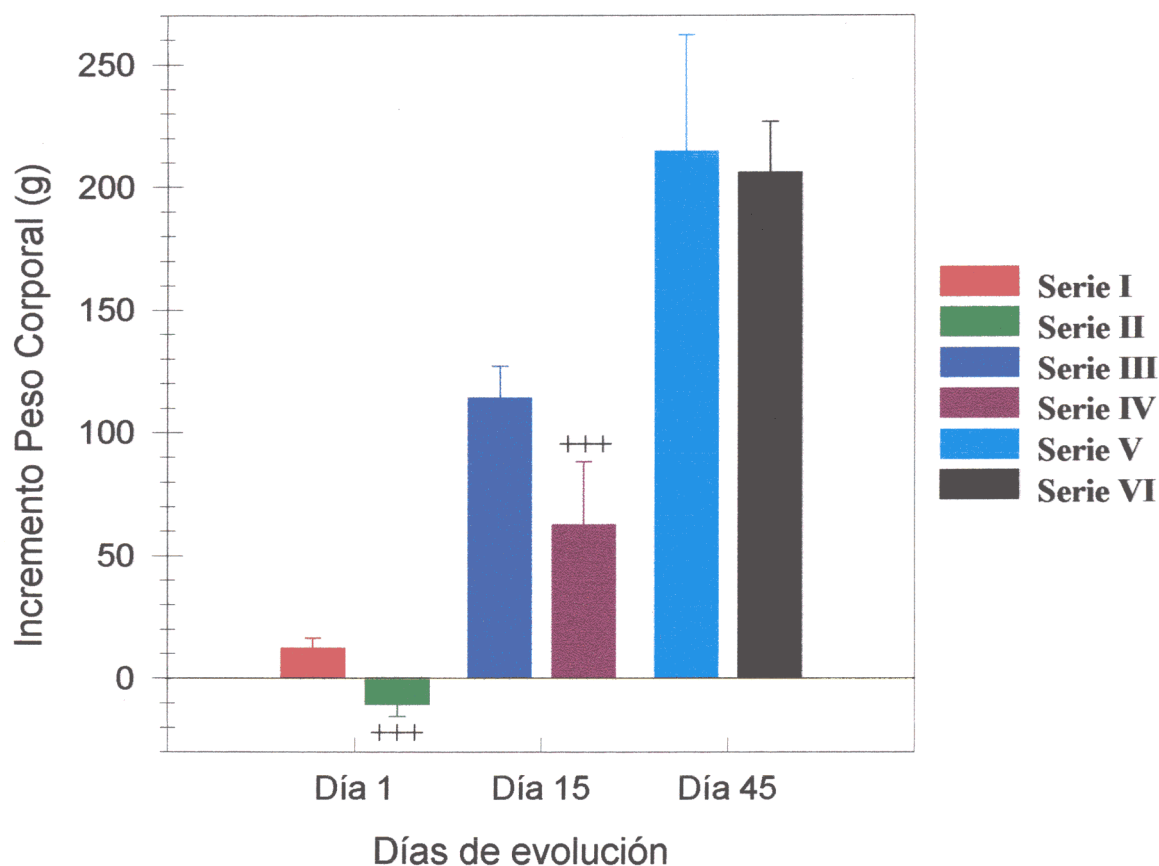
\*\*\*  $p < 0,001$  : Valor ES respecto del PC Inicial



\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  : Valor ES respecto del PC Inicial.

**FIGURA 32.** Evolución del Peso Corporal (PC) en el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con hipertensión portal





+++  $p < 0,001$  : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**.

**FIGURA 33.** Incremento de Peso Corporal ( $\Delta$  PC) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.

TABLA X

Peso Corporal (PC) Inicial y Final, Incremento de Peso Corporal ( $\Delta$  PC), Peso Hepático (PH), Índice Peso Hepático/Peso Corporal (PH/PC), Peso Esplénico (PE), Índice Peso Esplénico/Peso Corporal (PE/PC) e Índice Peso Hepático/Peso Esplénico (PH/PE) en el **Grupo A**, de animales sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con hipertensión portal y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con hipertensión portal

GRUPO	SERIE	PC Inicial (g)	PC Final (g)	$\Delta$ PC (g)	PH (g)	PH / PC x 100	PE (g)	PE / PC x 100	PH / PE
<b>A</b> (24 horas)	<b>I (C)</b> (n=15)	242,27 $\pm$ 5,42	257,73 $\pm$ 8,42	12,00 $\pm$ 4,16	10,98 $\pm$ 0,83	4,26 $\pm$ 0,30	0,62 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,05	18,30 $\pm$ 3,42
	<b>II (HTP)</b> (n=10)	243,20 $\pm$ 3,19	232,50 $\pm$ 6,80	-10,7 $\pm$ 4,92	**	**	**	**	**
<b>B</b> (15 días)	<b>III (C)</b> (n=15)	241,13 $\pm$ 5,11	355,13 $\pm$ 11,08	114 $\pm$ 13,20	16,28 $\pm$ 1,50	4,58 $\pm$ 0,31	0,95 $\pm$ 0,26	0,27 $\pm$ 0,07	18,12 $\pm$ 4,32
	<b>IV (HTP)</b> (n=10)	235,50 $\pm$ 6,19	298,20 $\pm$ 26,79	62,7 $\pm$ 25,54	** ++	**	** ++	** ++	**
<b>C</b> (45 días)	<b>V (C)</b> (n=15)	250,07 $\pm$ 10,01	464,73 $\pm$ 40,98	214,67 $\pm$ 47,61	17,97 $\pm$ 2,02	3,87 $\pm$ 0,27	0,89 $\pm$ 0,19	0,19 $\pm$ 0,04	21,02 $\pm$ 5,61
	<b>VI (HTP)</b> (n=10)	237,20 $\pm$ 10,46	442,90 $\pm$ 20,53	205,70 $\pm$ 20,89	** $\Delta\Delta$ ##	** $\Delta\Delta$ ##	** $\Delta\Delta$ ##	** $\Delta\Delta$ ##	**

$\bar{x} \pm DE$

\*\* p<0,01 : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**. ++ p<0,01 : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**.  $\Delta\Delta$  p<0,01 : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. ## p<0,01 : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

### **3. PESO HEPATICO**

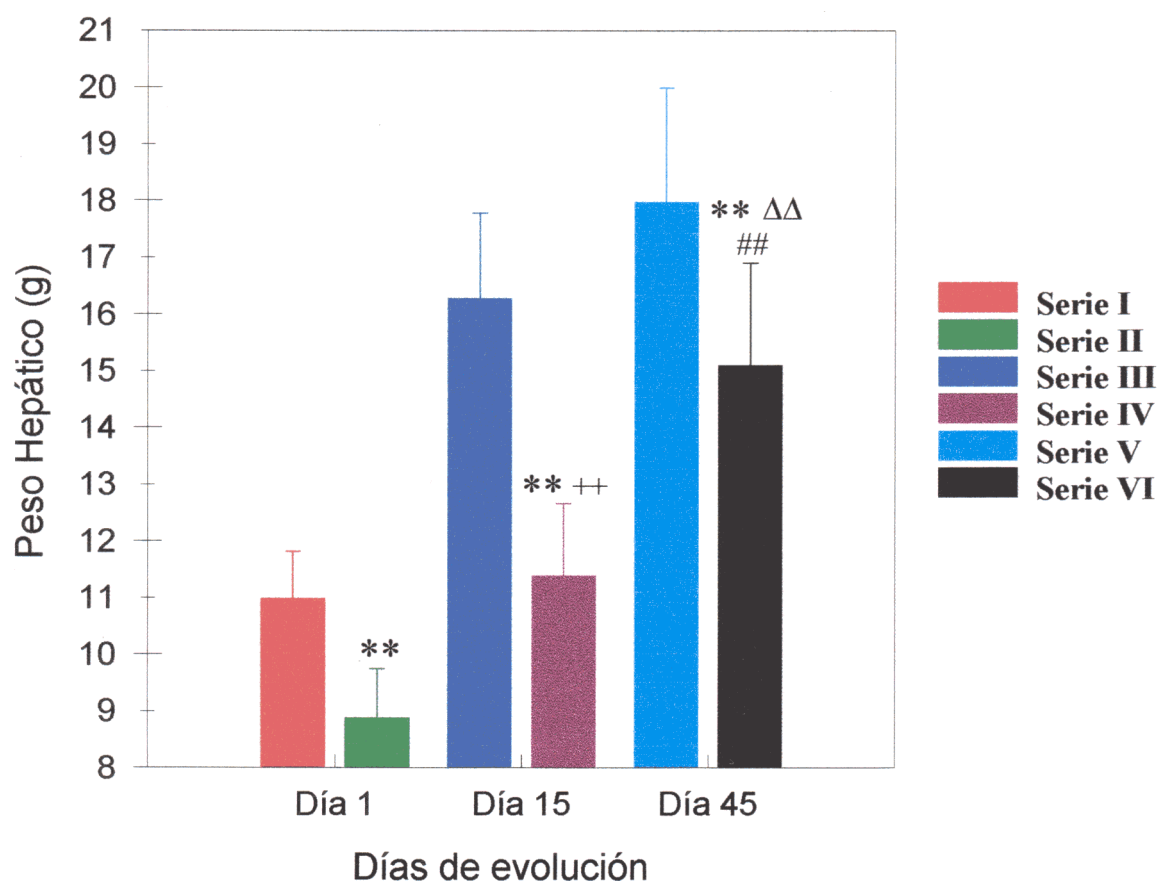
Los animales de las **Series** que fueron sometidos a hipertensión portal presentan una disminución ES ( $p<0,01$ ) de su peso hepático respecto a los animales de las **Series** control (**Series I, III y V**) tanto a las 24 horas (**Serie II**) como a los 15 (**Serie IV**) y 45 días (**Serie VI**) del postoperatorio (TABLA X, FIGURA 34).

El peso hepático medio de los animales de la **Serie II** es ES ( $p<0,01$ ) inferior al de los animales de las **Series IV y VI**. Igualmente hay un aumento ES ( $p<0,01$ ) en el peso hepático de los animales de las **Series VI** con respecto a los animales de la **Serie IV** (TABLA X, FIGURA 34).

### **4. INDICE PESO HEPATICO / PESO CORPORAL**

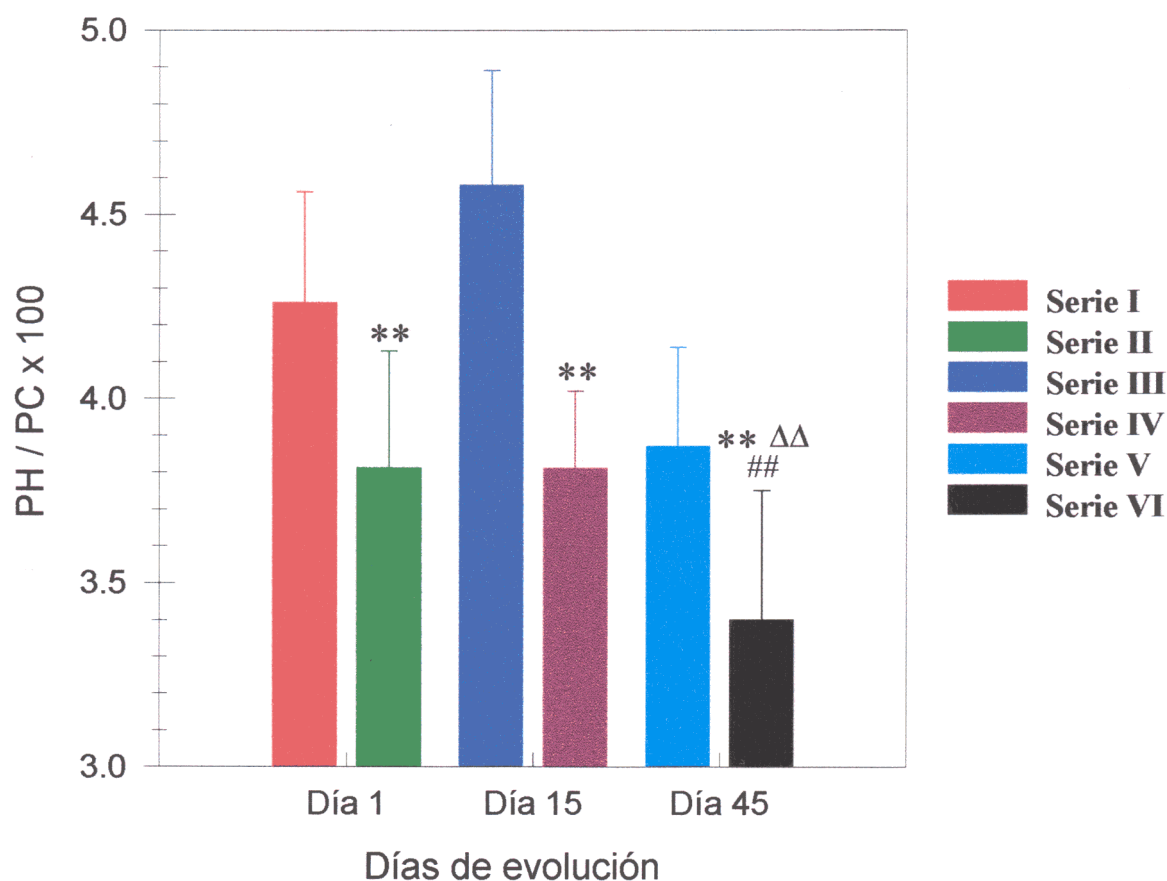
El índice peso hepático / peso corporal  $\times 100$  (PH/PC $\times 100$ ) presenta una disminución ES ( $p<0,01$ ) de sus valores en las **Series** de animales con HTP (**II, IV y VI**) con respecto a sus correspondientes controles (**Series I, III y V** respectivamente) (TABLA X, FIGURA 35).

En la **Serie II**, de animales con HTP sacrificados a las 24 horas de evolución postoperatoria, se aprecia un índice peso hepático / peso corporal ES ( $p<0,01$ ) superior respecto de la **Serie VI** de animales con HTP sacrificados a los 15 días de evolución postoperatoria. Igualmente, dicho índice es ES ( $p<0,01$ ) superior en la **Serie IV** respecto de la **Serie VI** de animales con HTP sacrificados a los 45 días de evolución postoperatoria. Por último, no se aprecian diferencias ES del índice PH/PC entre las **Series II y IV** (TABLA X, FIGURA 35).



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie control** de cada **Grupo**. ++  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**. ΔΔ  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

**FIGURA 34.** Peso Hepático (PH) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**.  $\Delta\Delta$   $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

**FIGURA 35.** Índice Peso Hepático / Peso Corporal  $\times 100$  (PH/PC $\times 100$ ) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.

## 5. PESO ESPLENICO

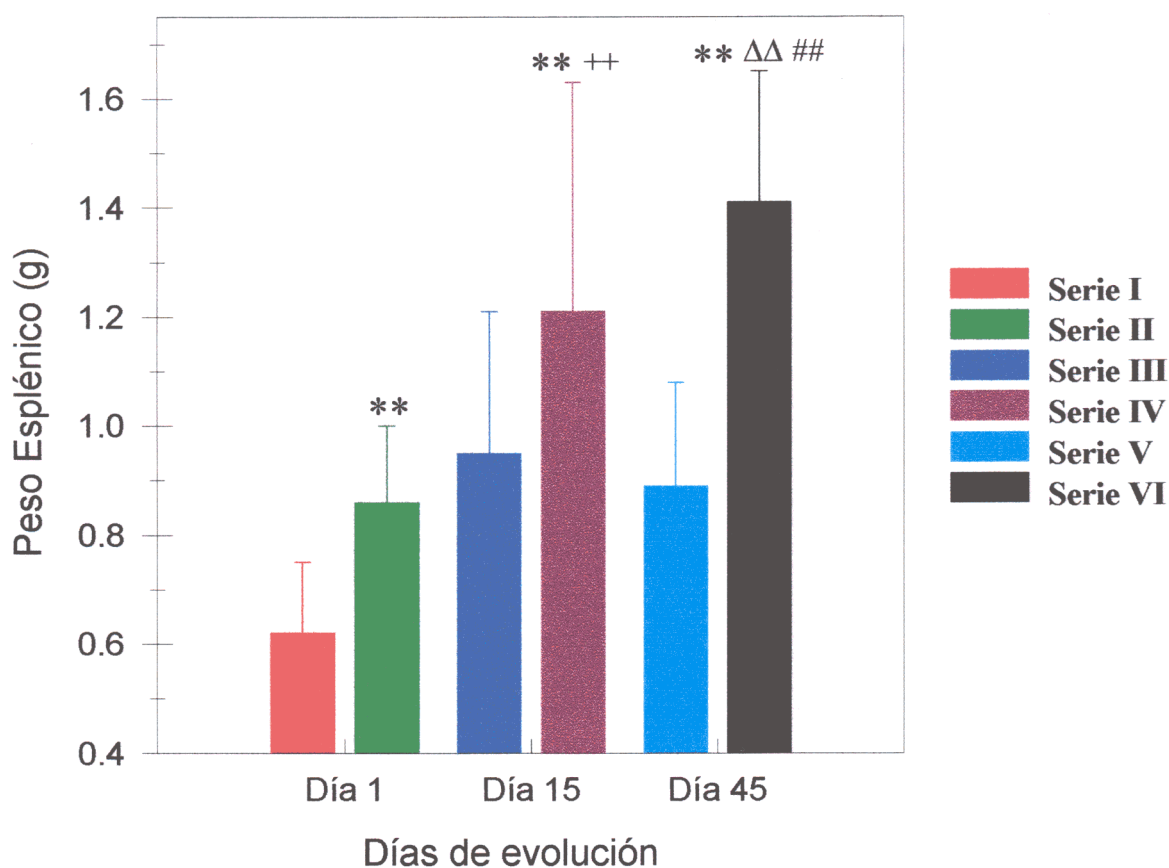
El Peso Esplénico (PE) de los animales de las **Serie**s con HTP (**II**, **IV** y **VI**) está elevado de forma ES ( $p<0,01$ ) en relación al PE de sus correspondientes **Serie**s control (**I**, **III** y **V** respectivamente) (TABLA X, FIGURA 36).

La **Serie II**, de animales con HTP sacrificados a las 24 horas de evolución postoperatoria, presenta un PE menor que la **Serie IV**, de animales con HTP sacrificados a los 15 días de evolución postoperatoria y que la **Serie VI**, de animales con HTP sacrificados a los 45 días de evolución postoperatoria, siendo éste descenso ES ( $p<0,01$ ). Igualmente, en la **Serie IV** se demuestra un PE menor ES ( $p<0,01$ ) que en la **Serie VI** (TABLA X, FIGURA 36).

## 6. INDICE PESO ESPLENICO / PESO CORPORAL

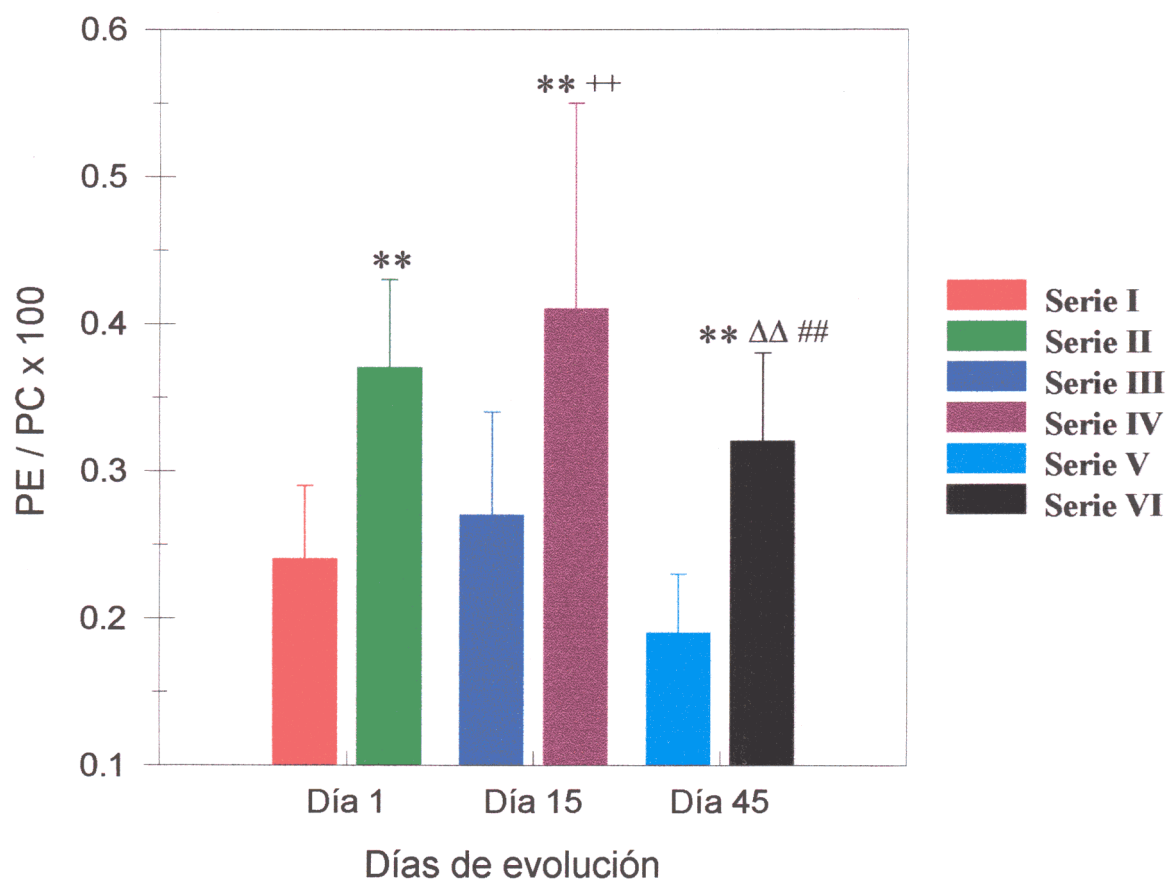
El índice  $\text{Peso Esplénico} / \text{Peso Corporal} \times 100$  ( $\text{PE/PC} \times 100$ ) es ES ( $p<0,01$ ) superior en los animales de las **Serie**s con HTP (**II**, **IV** y **VI**) respecto al de los animales de sus correspondientes **Serie**s control (**I**, **III** y **V** respectivamente) (TABLA X, FIGURA 37).

El índice PE/PC de la **Serie II**, de animales con HTP sacrificados a las 24 horas de evolución postoperatoria es ES ( $p<0,01$ ) inferior respecto del valor de la **Serie IV**, de animales con HTP sacrificados a los 15 días de evolución postoperatoria. Por el contrario, el índice PE/PC de la **Serie II** es ES ( $p<0,01$ ) superior respecto al valor del índice en los animales de la **Serie VI**, sacrificados a los 45 días de evolución postoperatoria. Igualmente, el valor del índice PE/PC es superior de forma ES ( $p<0,01$ ) en los animales de la **Serie IV** respecto de los animales de la **Serie VI** (TABLA X, FIGURA 37).



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie control** de cada **Grupo**. ++  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**.  $\Delta\Delta$   $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

**FIGURA 36.** Peso Esplénico (PE) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**. ++  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**. ΔΔ  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

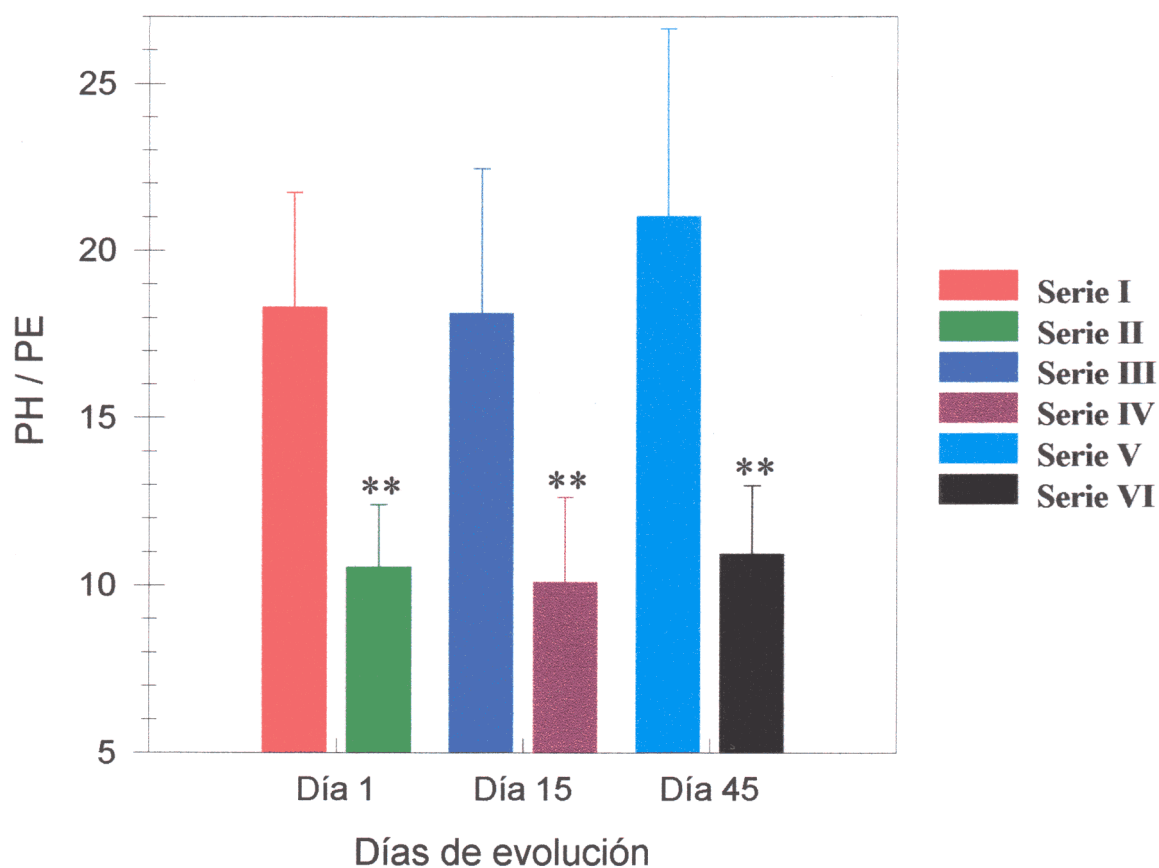
**FIGURA 37.** Índice Peso Esplénico / Peso Corporal  $\times 100$  (PE/PC $\times 100$ ) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.



## **7. INDICE PESO HEPATICO / PESO ESPLENICO**

El índice Peso Hepático/Peso Esplénico (PH/PE) está disminuido de forma ES ( $p<0,01$ ) en los animales de las **Series** con HTP (**II, IV y VI**) respecto de sus correspondientes **Series** control (**I, III y V** respectivamente) (TABLA X, FIGURA 38).

No existen diferencias ES del índice PH/PE entre las **Series** con HTP (**Series II, IV y VI**) (TABLA X, FIGURA 38).



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**.

**FIGURA 38.** Índice Peso Hepático / Peso Esplénico (PH/PE) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.

TABLA XI

Concentraciones séricas de Triiodotirosina ( $T_3$ ; ng/ml), Tiroxina ( $T_4$ ; mcg/ml), Corticosterona (ng/ml), Prolactina (ng/ml), Insulina (ng/ml), Factor de Necrosis Tumoral Alfa ( $TNF\alpha$ ; pg/ml), Adenosinmonofosfato cíclico (cAMP; ng/ml) y Oxido Nítrico (NO; nmol/ml) en el **Grupo A**, de animales sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con hipertensión portal y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con hipertensión portal

GRUPO	SERIE	$T_3$ (ng/ml)	$T_4$ (mcg/ml)	Corticosterona (ng/ml)	Prolactina (ng/ml)	Insulina (ng/ml)	$TNF\alpha$ (pg/ml)	cAMP (ng/ml)	NO (nmol/ml)
<b>A</b> (24 horas)	<b>I (C)</b> (n=15)	0,58±0,07	4,59±0,50	259,07±049,81	(13) 11,74±05,18	0,933±0,06	48,89±8.75	6,97±0.9	0,19±0,01
	<b>II (HTP)</b> (n=10)	** 0,26±0,06	** 3,56±0,52	** 460,50±125,52	** (8) 31,25±12,20	(6) 1,07±0,32	** (6) 1724,33±462,08	** (6) 8,87±2,05	** (6) 0,37±0,08
<b>B</b> (15 días)	<b>III (C)</b> (n=15)	0,63±0,09	4,54±0,58	307,93±70,72	(14) 24,54±10,11	0,933±0,06	48,89±8.75	6,97±0,9	0,19±0,01
	<b>IV (HTP)</b> (n=10)	** ++ 0,41±0,04	** + 3,38±0,51	** ++ 409,30±80,36	* ++ (8) 21,09±12,89	(5) 1,18±0,51	** (6) 1660,50±189,58	++ (6) 7,28±1,06	** (5) 0,35±0,09
<b>C</b> (45 días)	<b>V (C)</b> (n=15)	0,55±0,08	4,65±0,67	311,53±57,41	(13) 12,84±03,96	0,933±0,06	48,89±8.75	6.97±0.9	0,19±0,01
	<b>VI (HTP)</b> (n=10)	** $\Delta\Delta$ # 0,43±0,09	** $\Delta\Delta$ ## 3,93±0,55	** $\Delta\Delta$ 397,50±64,17	** ## (8) 28,61±20,20	(6) 1,02±0,49	** (6) 1838,33±247,07	** $\Delta\Delta$ ## (5) 5,30±2,60	** $\Delta\Delta$ ## (6) 0,43±0,13

$\bar{x} \pm DE$

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**. +  $p < 0,05$ ; ++  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**.  $\Delta\Delta$   $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

## 8. DETERMINACIONES ANALITICAS SERICAS

### 8.A. TRIIODOTIRONINA ( $T_3$ ):

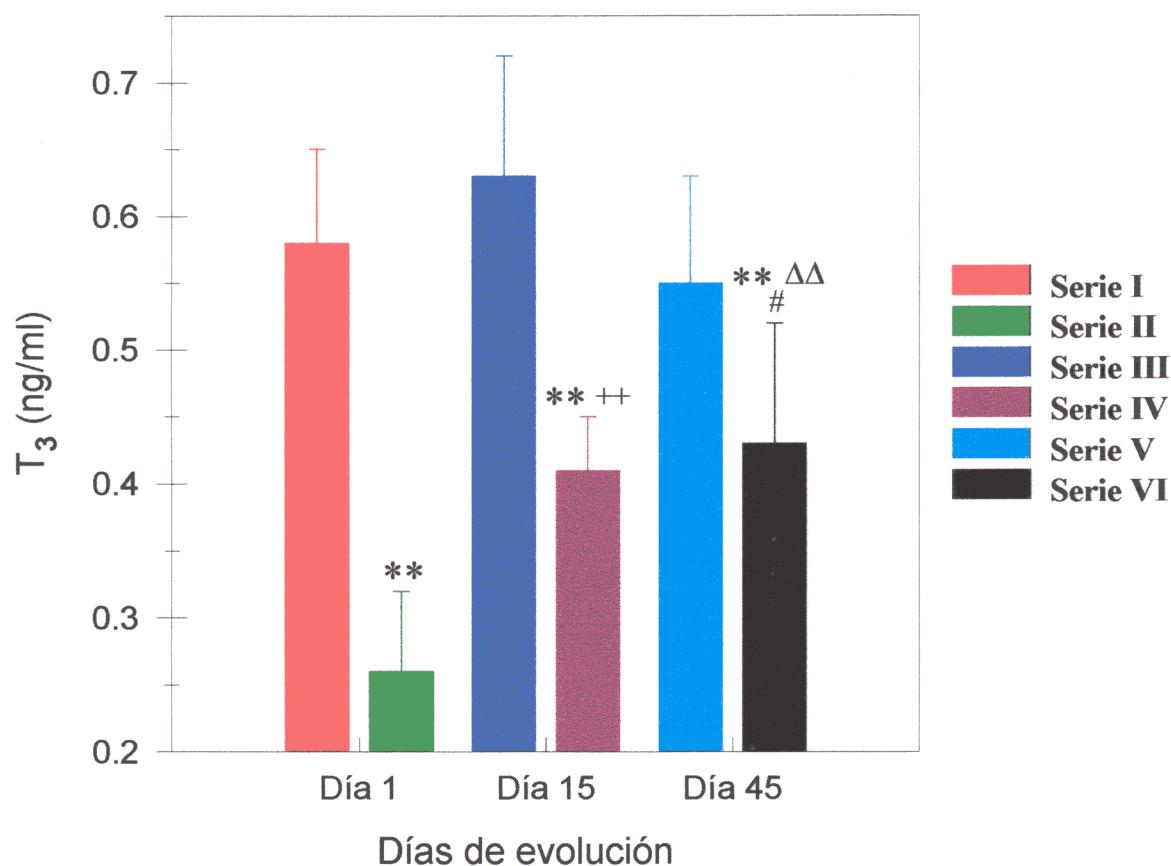
El estudio de los valores medios séricos de  $T_3$  pone de manifiesto una disminución ES ( $p<0,01$ ) en los animales de las **Series** con HTP (**Series II, IV y VI**) respecto a los animales de sus correspondientes **Series** control (**Series I, III y V** respectivamente) (TABLA XI, FIGURA 39).

En la **Serie II**, de animales con HTP sacrificados a las 24 horas del postoperatorio, la concentración sérica media de  $T_3$  es ES ( $p<0,01$ ) inferior que en la **Serie IV**, de animales con HTP sacrificados a los 15 días de postoperatorio y que en la **Serie VI**, de animales con HTP sacrificados a los 45 días de evolución postoperatoria. La **Serie IV** presenta una disminución ES ( $p<0,05$ ) de los valores medios de  $T_3$  respecto de la **Serie VI** (TABLA XI, FIGURA 39).

### 8.B. TIROXINA ( $T_4$ ):

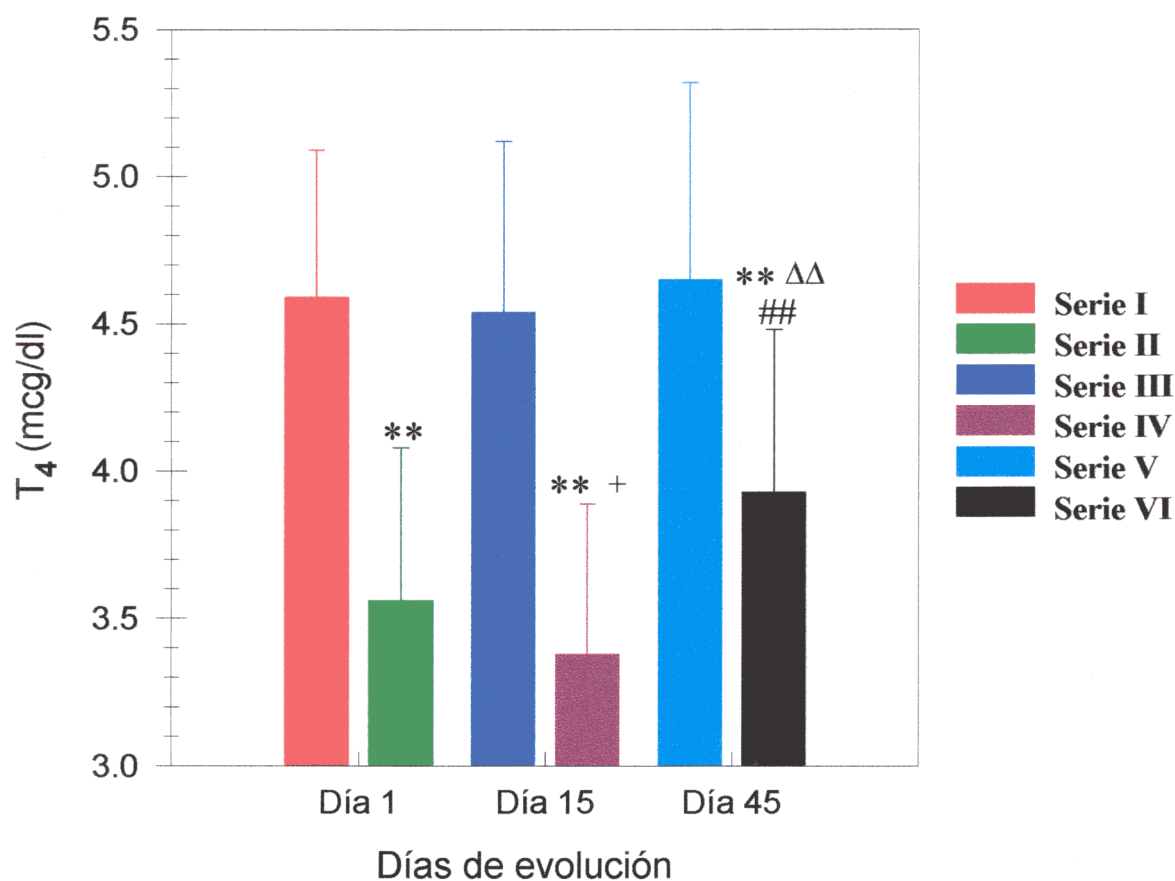
La evolución de la concentración sérica media de  $T_4$  muestra también una reducción ES ( $p<0,01$ ) de ésta hormona tiroidea en los animales de las **Series** con HTP, tanto a las 24 horas (**Serie II**) como a los 15 (**Serie IV**) y 45 días (**Serie VI**) de postoperatorio respecto de los animales de sus correspondientes **Series** control (**Series I, III y V** respectivamente) (TABLA XI, FIGURA 40).

Los valores medios de  $T_4$  son ES ( $p<0,05$ ) superiores en los animales de la **Serie II** respecto de los animales de la **Serie IV** pero ES ( $p<0,01$ ) inferiores respecto de los animales de la **Serie VI**. Finalmente, los animales de la **Serie IV** presentan unos valores medios de  $T_4$  ES ( $p<0,01$ ) inferiores respecto de los animales de la **Serie VI** (TABLA XI, FIGURA 40).



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**. ++  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**. ΔΔ  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. #  $p < 0,05$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

**FIGURA 39.** Triiodotironina ( $T_3$ ) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**. +  $p < 0,05$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**. ΔΔ  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

**FIGURA 40.** Tiroxina ( $T_4$ ) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.

### **8.C. CORTICOSTERONA:**

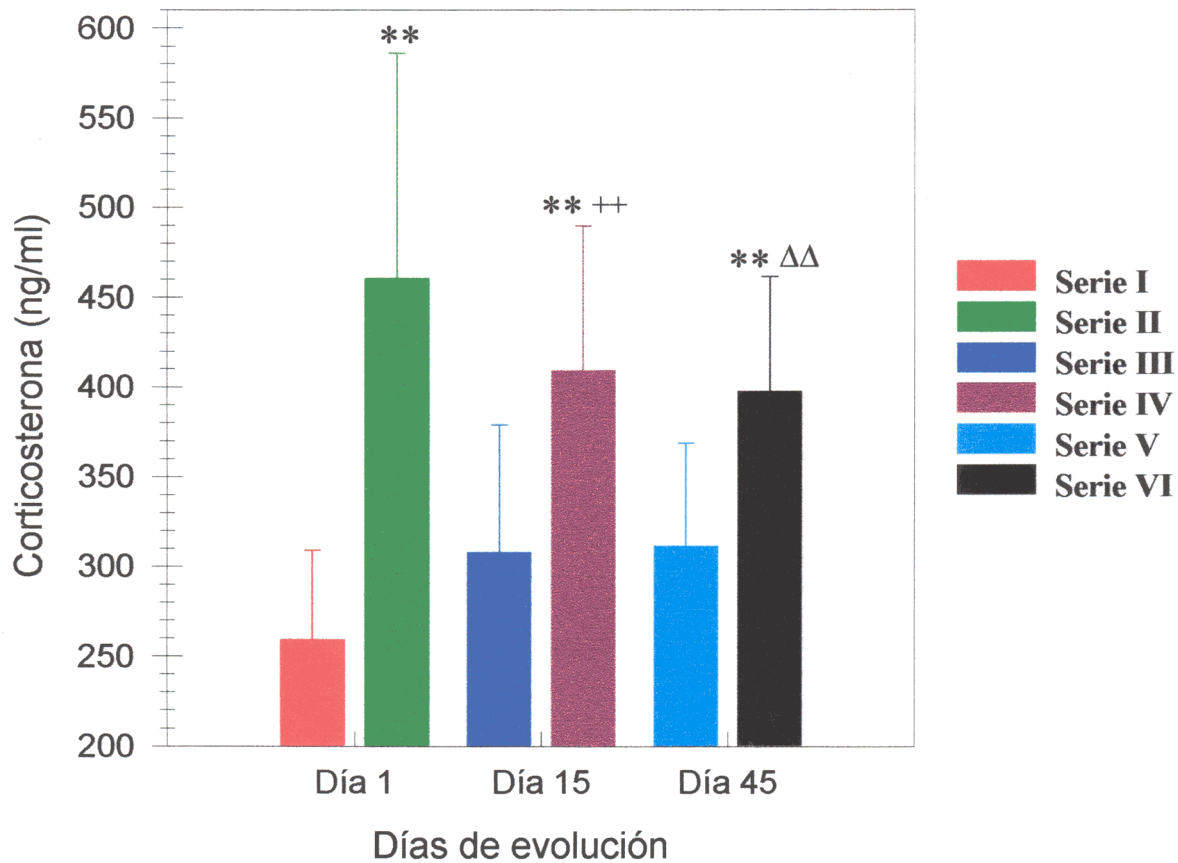
La concentración sérica media de corticosterona muestra una elevación ES ( $p<0,01$ ) en los animales de las **Serie** con HTP, tanto a las 24 horas (**Serie II**) como a los 15 (**Serie IV**) y 45 días (**Serie VI**) de postoperatorio respecto de sus correspondientes **Serie** control (**Serie I, III y V** respectivamente) (TABLA XI, FIGURA 41).

La concentración sérica media de Corticosterona es ES ( $p<0,01$ ) superior en los animales de la **Serie II** respecto de los animales de las **Serie IV y VI**. La diferencia en las concentraciones séricas medias de Corticosterona entre las **Serie IV y VI** no alcanza significación estadística (TABLA XI, FIGURA 41).

### **8.D. PROLACTINA:**

Las concentraciones séricas medias de Prolactina muestran un aumento ES ( $p<0,01$ ) en los animales de la **Serie II**, con HTP sacrificados a las 24 horas de postoperatorio y en los animales de la **Serie VI**, con HTP sacrificados a los 45 días de evolución postoperatoria con respecto a sus controles de las **Serie I y V** respectivamente. La **Serie IV** de animales con HTP sacrificados a los 15 días de postoperatorio muestran un aumento ES ( $p<0,05$ ) de los valores medios de Prolactina respecto de su **Serie** control (**Serie V**) (TABLA XI, FIGURA 42).

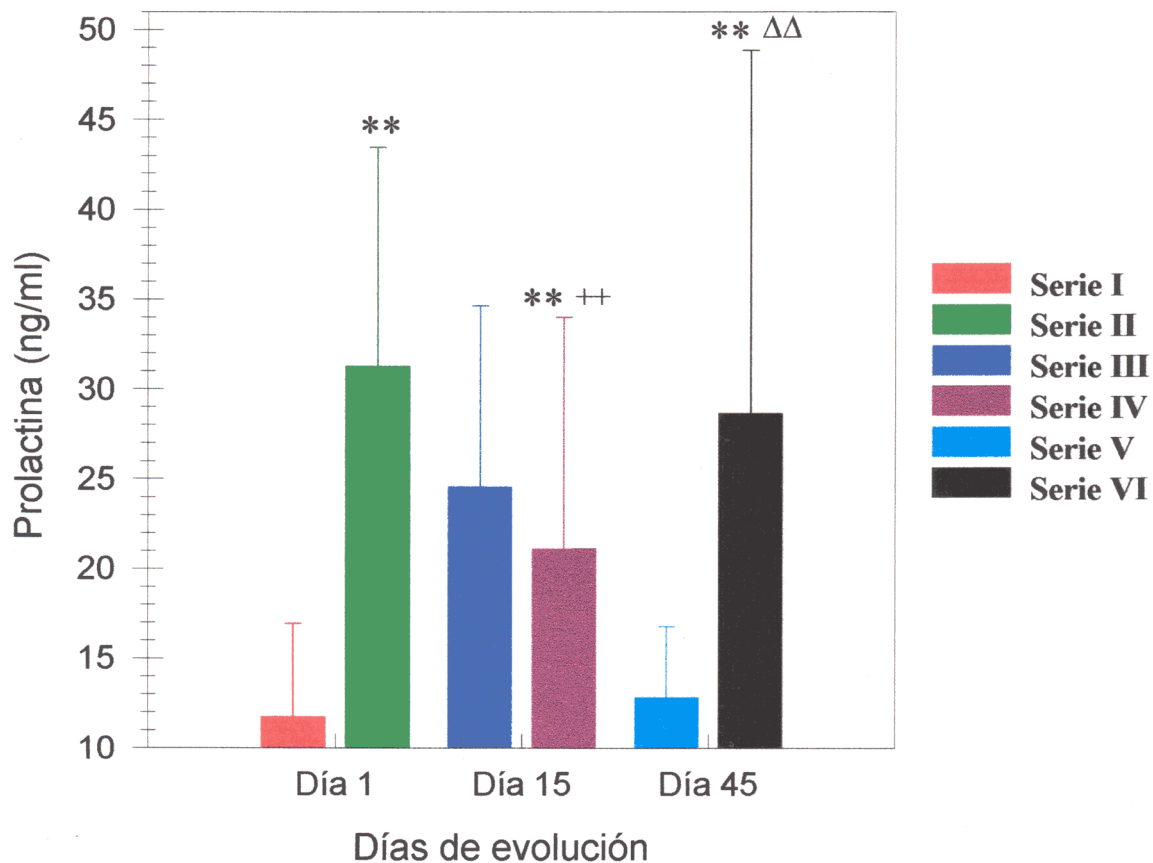
Los animales de la **Serie II** muestran un aumento ES ( $p<0,01$ ) de los niveles séricos medios de Prolactina con respecto de los animales de la **Serie IV**. La **Serie VI** muestra un aumento ES ( $p<0,01$ ) de los valores medios de Prolactina con respecto a los de la **Serie IV**. No se demuestran diferencias ES en las concentraciones séricas de la Prolactina entre las **Serie II y VI** (TABLA XI, FIGURA 42).



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**. ++  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**. ΔΔ  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**.

**FIGURA 41.** Corticosterona en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.





\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**. ++  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**. ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

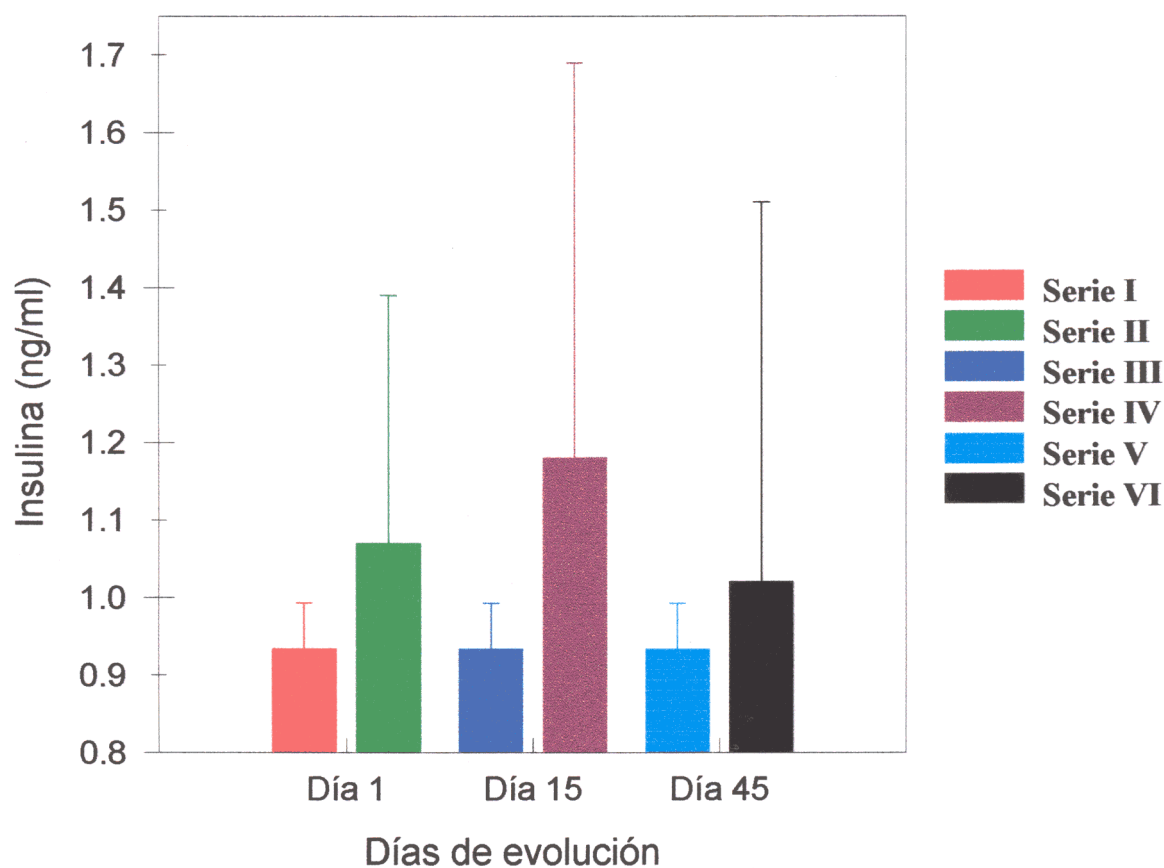
**FIGURA 42.** Prolactina en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.

### **8.E. INSULINA:**

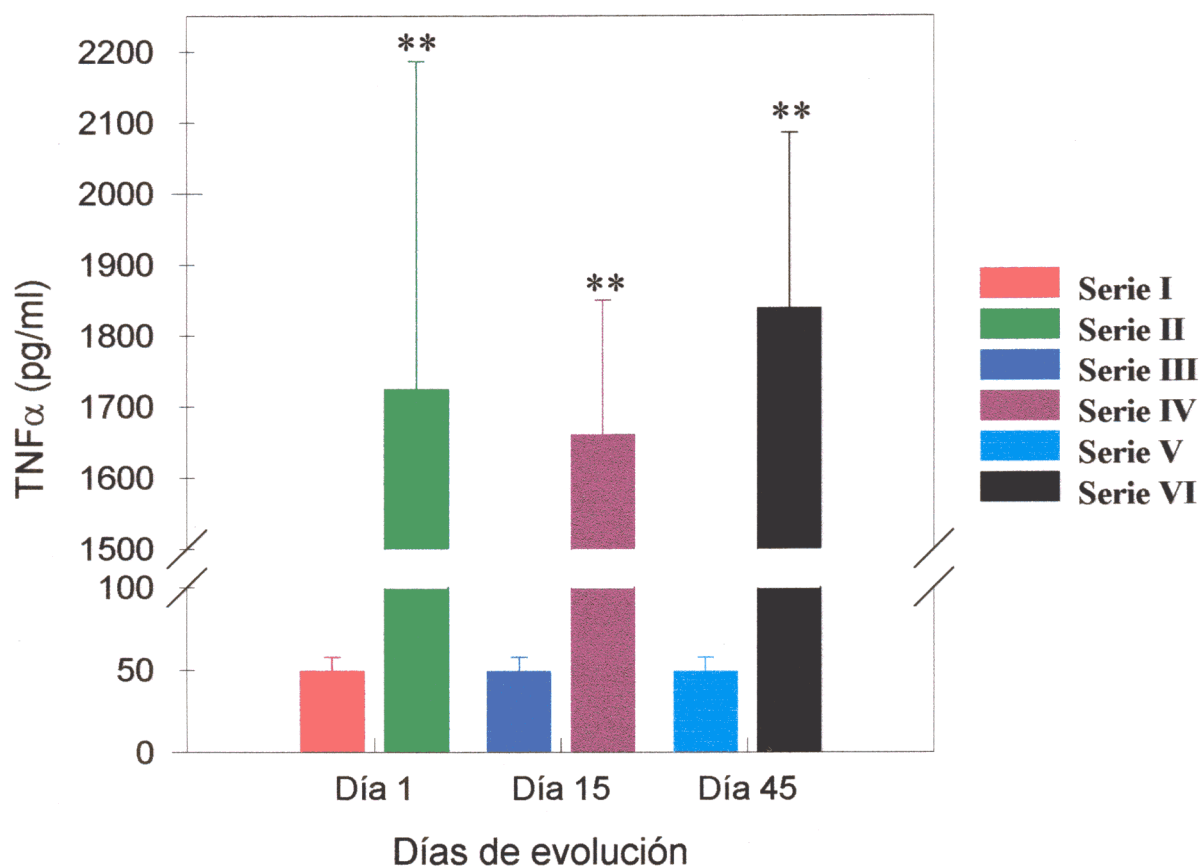
Las concentraciones séricas medias de Insulina no presentan diferencias ES entre los animales de las **Series** con HTP que fueron sacrificados a las 24 horas (**Serie II**), 15 días (**Serie IV**) y 45 días (**Serie VI**) de evolución postoperatoria respecto de los animales de sus correspondientes **Series** control (**Series I, III y V** respectivamente) así como tampoco existen diferencias en las concentraciones séricas de Insulina entre las **Series** con HTP (**Series II, IV y VI**) (TABLA XI, FIGURA 43).

### **8.F. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF $\alpha$ ):**

Las concentraciones séricas medias de TNF $\alpha$  en los animales de las **Series** con HTP y sacrificados a las 24 horas (**Serie II**), 15 días (**Serie IV**) y 45 días (**Serie VI**) de evolución postoperatoria presentan un aumento ES ( $p < 0,01$ ) en relación a las concentraciones séricas medias de TNF $\alpha$  de los animales de sus **Series** control (**Series I, III y V** respectivamente). No se aprecian diferencias ES entre las **Series** con HTP (**Series II, IV y VI**) (TABLA XI, FIGURA 44).



**FIGURA 43.** Insulina en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**.

**FIGURA 44.** Factor de Necrosis Tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.

### **8.G. ADENOSINMONOFOSFATO CICLICO (cAMP):**

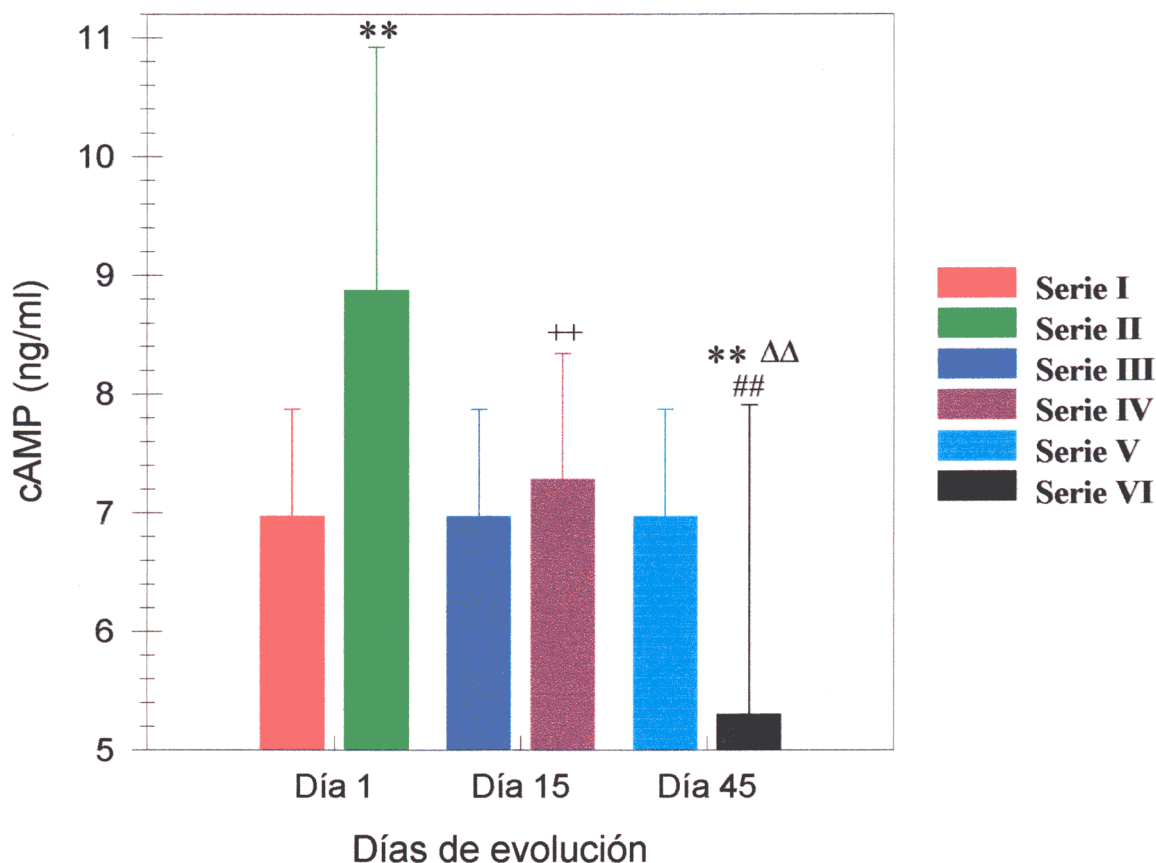
Los valores séricos medios de cAMP en los animales con HTP sacrificados a las 24 horas de evolución postoperatoria (**Serie II**), muestran un aumento ES ( $p<0,01$ ) respecto de los valores séricos medios de cAMP de los animales de su correspondiente **Serie control (Serie I)**. No se aprecian diferencias ES en la concentración de cAMP entre los animales con HTP sacrificados a los 15 días de evolución postoperatoria (**Serie IV**) y los animales de su correspondiente **Serie control (Serie III)**. Los animales con HTP sacrificados a los 45 días de evolución postoperatoria (**Serie VI**), muestran una disminución ES ( $p<0,01$ ) de los valores séricos medios de cAMP respecto de los animales de su correspondiente **Serie control (Serie V)** (TABLA XI, FIGURA 45).

Los animales de las **Series IV y VI** presentan unos valores medios de cAMP ES ( $p<0,01$ ) inferiores respecto a los animales de la **Serie II**. La **Serie VI** muestra unos valores de cAMP ES ( $p<0,01$ ) inferiores con respecto a los animales de la **Serie IV** (TABLA XI, FIGURA 45).

### **8.H. OXIDO NITRICO (NO):**

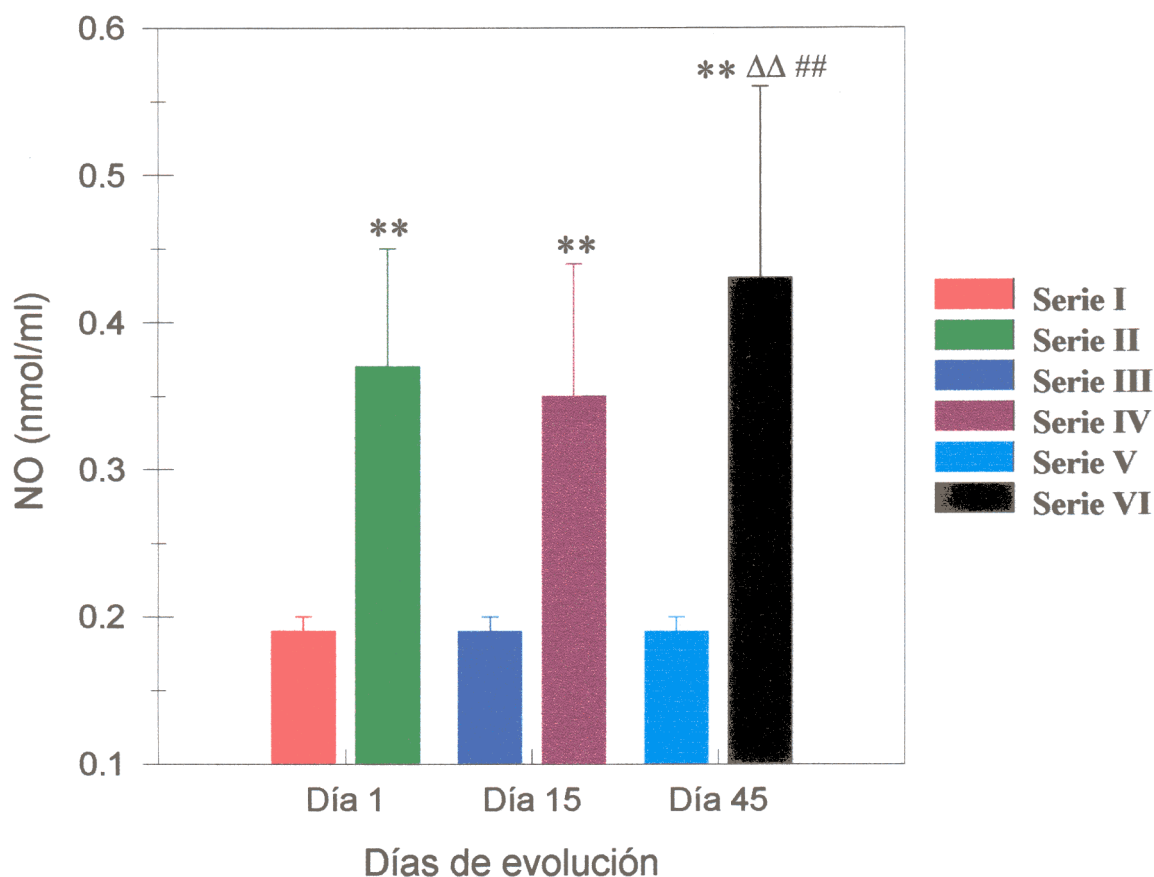
Las concentraciones séricas medias de NO en los animales con HTP sacrificados a las 24 horas (**Serie II**), 15 días (**Serie IV**) y 45 días (**Serie VI**) de evolución postoperatoria muestran un aumento ES ( $p<0,01$ ) respecto de los animales de sus correspondientes **Series control (Series I, III y V respectivamente)** (TABLA XI, FIGURA 46).

La **Serie VI** muestra un aumento ES ( $p<0,01$ ) de los valores séricos medios de NO respecto de la **Serie II** y de **Serie IV**. No se aprecian diferencias ES entre las **Series II y IV** (TABLA XI, FIGURA 46).



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**. ++  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie IV** respecto de la **Serie II**.  $\Delta\Delta$   $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

**FIGURA 45.** Adenosinmonofosfato cíclico (cAMP) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.



\*\*  $p < 0,01$ : Valor ES respecto de la **Serie** control de cada **Grupo**.  $\Delta\Delta$   $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie II**. ##  $p < 0,01$ : Valor ES de la **Serie VI** respecto de la **Serie IV**.

**FIGURA 46.** Oxido Nítrico (NO) en los animales del **Grupo A**, sacrificados a las 24 horas de evolución, constituido por la **Serie I** de animales control (C) y la **Serie II** de animales con hipertensión portal (HTP), el **Grupo B**, de animales sacrificados a los 15 días de evolución, constituido por la **Serie III** de animales control y la **Serie IV** de animales con HTP y el **Grupo C**, de animales sacrificados a los 45 días de evolución, constituido por la **Serie V** de animales control y la **Serie VI** de animales con HTP.

## **9. HALLAZGOS POSTOPERATORIOS Y CIRCULACIÓN COLATERAL**

El modelo de HTP descrito en el presente trabajo consistente en la triple ligadura-estenosis de la vena porta produce en el postoperatorio un intenso desarrollo de circulación colateral portosistémica para cuyo estudio se utilizó un microscopio operatorio. Las regiones anatómicas en las que se puede objetivar el desarrollo de neoformación venosa colateral incluyen la región portal, con circulación porto-portal y porto-hepática hepatópeta y las regiones esplenorrenal izquierda, esofágica y hemorroidal, con circulación hepatófuga.

En los animales de las **Series** con HTP puede objetivarse también congestión de la circulación mesentérica y desarrollo de adenopatías en el eje mesentérico así como alteraciones esplénicas y en el área pancreática. Los hallazgos descritos varían en intensidad según el tiempo de evolución considerado de la HTP en los animales de las diferentes **Series**.

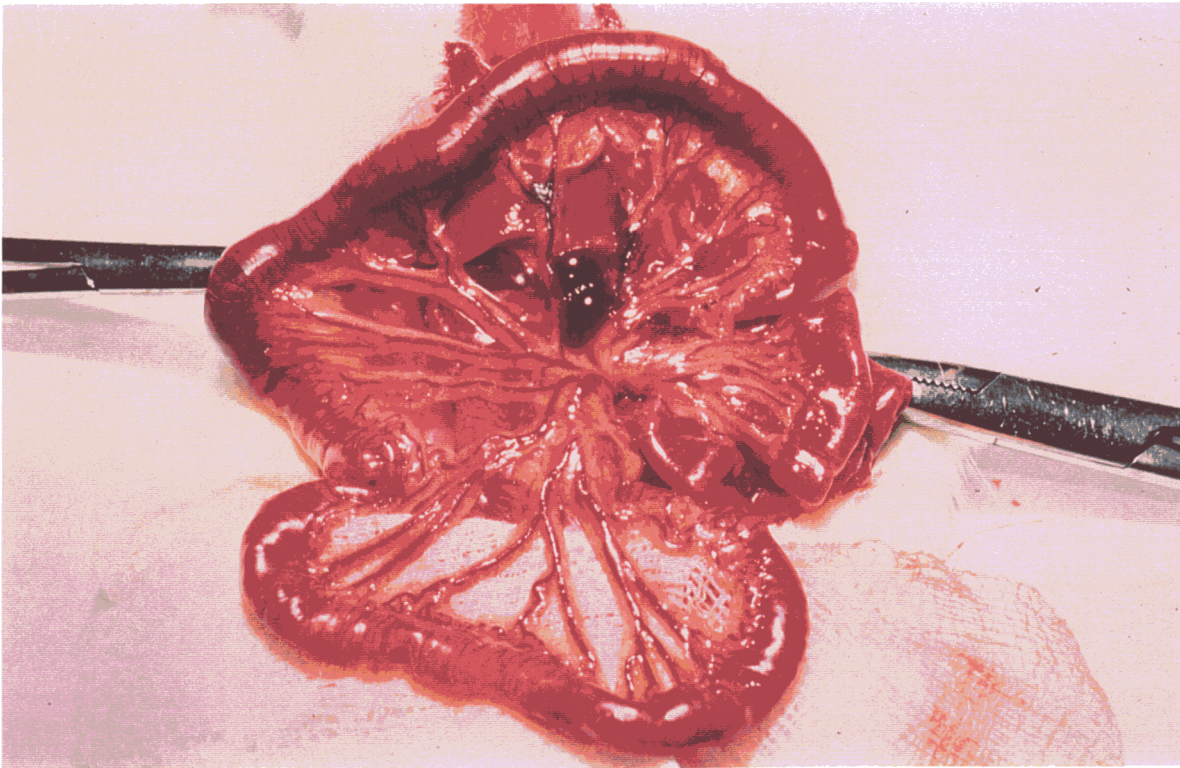


**Grupo A, Serie II:**

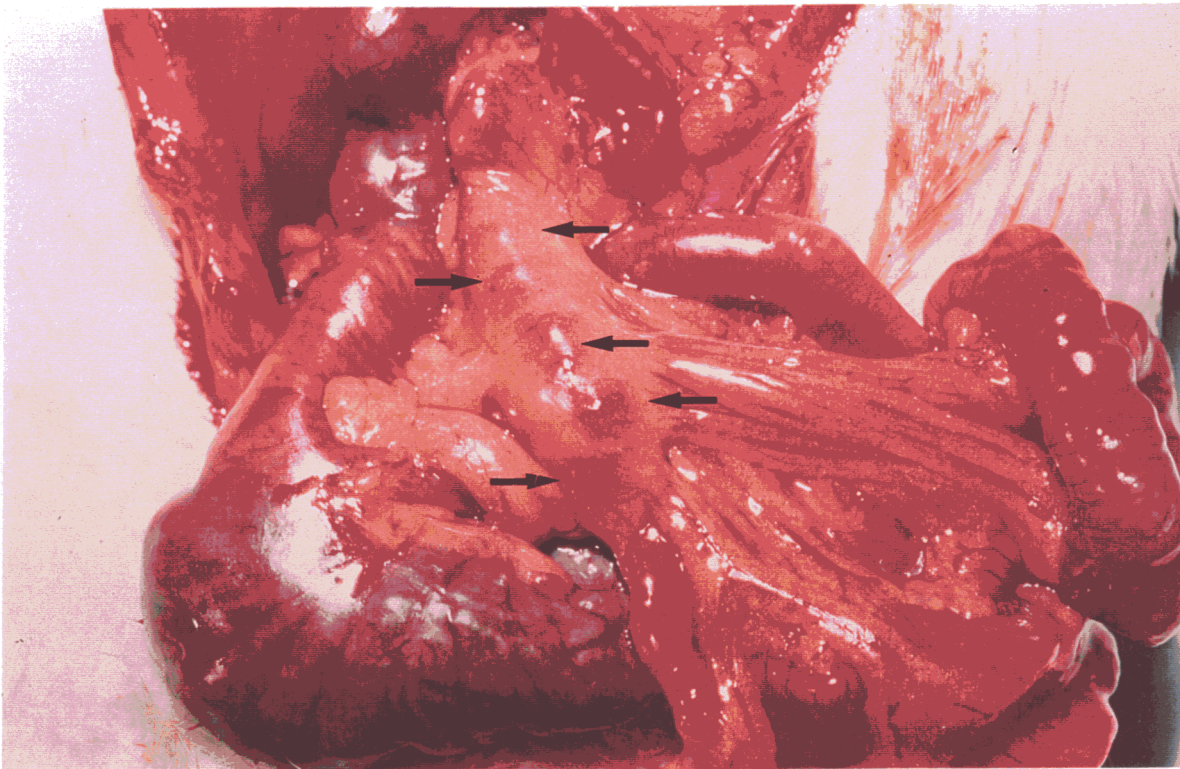
Los animales sometidos a HTP y sacrificados a las 24 horas de postoperatorio presentan en todos los casos una marcada congestión de la circulación mesentérica, lo que hace patente incluso vasos rectos ileales dilatados que alcanzan el borde antimesentérico del intestino (FIGURA 47). El eje vascular mesentérico muestra adenopatías en todos los animales estudiados (FIGURA 48). También se objetiva esplenomegalia congestiva (FIGURA 49) y aumento de tamaño de las placas de Peyer que se visualizan macroscópicamente en el intestino delgado de los animales.

En cinco animales de ésta Serie se aprecia edema pancreático, asociado a zonas hemorrágicas en dos de ellos (FIGURA 50).

No se evidencia desarrollo de circulación colateral porto-portal así como tampoco esplenorrenal izquierda (FIGURA 51) ni esofágica (FIGURA 52) pero sí es evidente la dilatación de vasos hemorroidales superiores en varios de éstos animales.

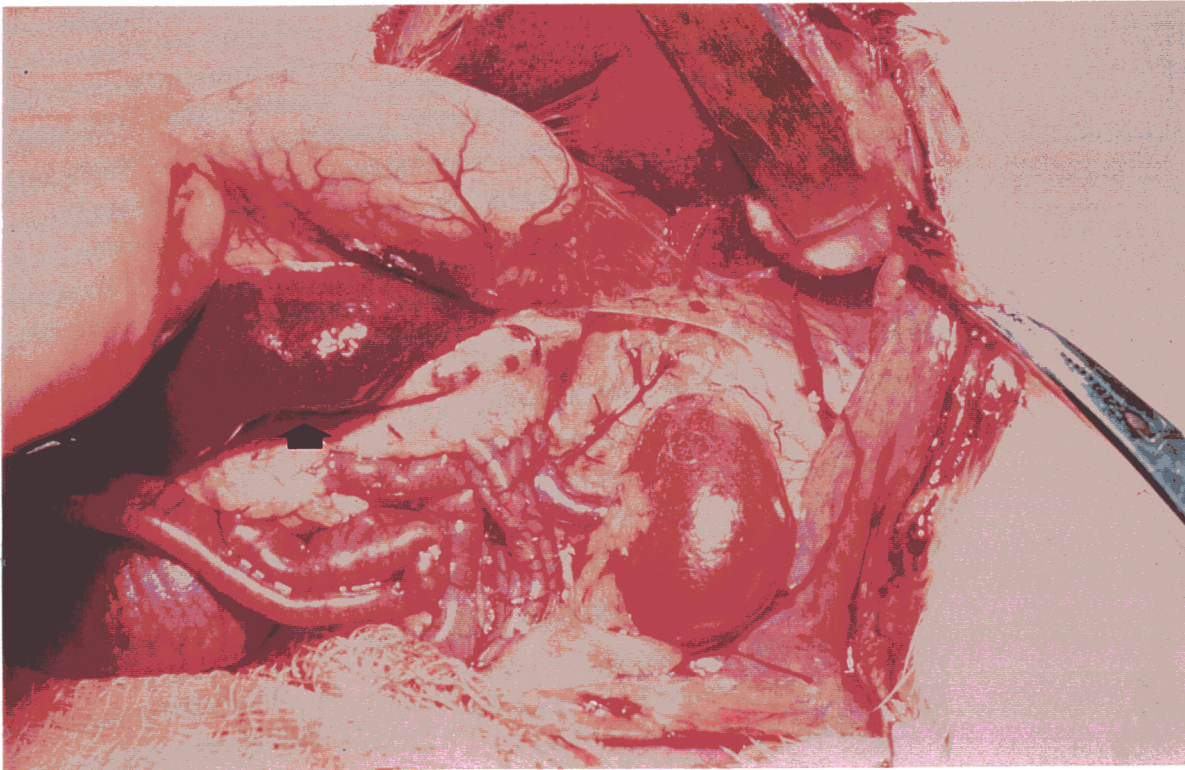


**Fig. 47.** Congestión de la circulación mesentérica en un animal con HTP sacrificado a las 24 horas del postoperatorio (**Serie II**)

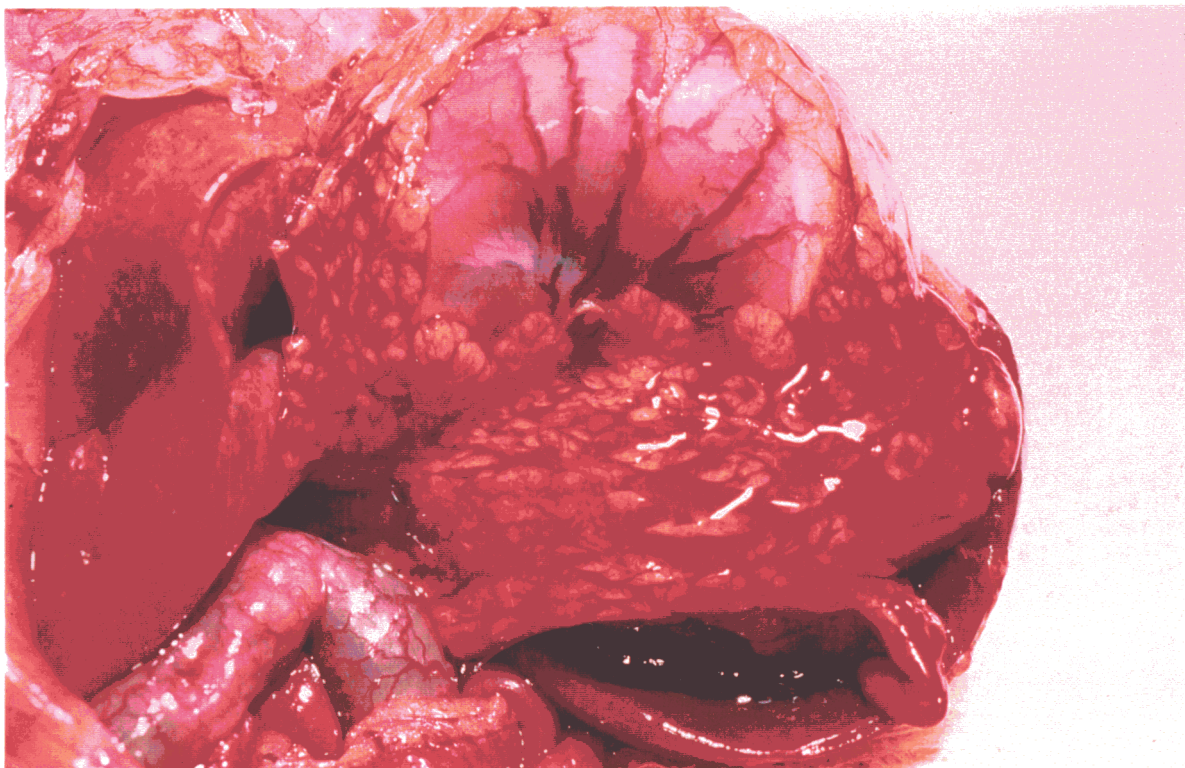


**Fig. 48.** Adenopatías mesentéricas en un animal perteneciente a la **Serie II**



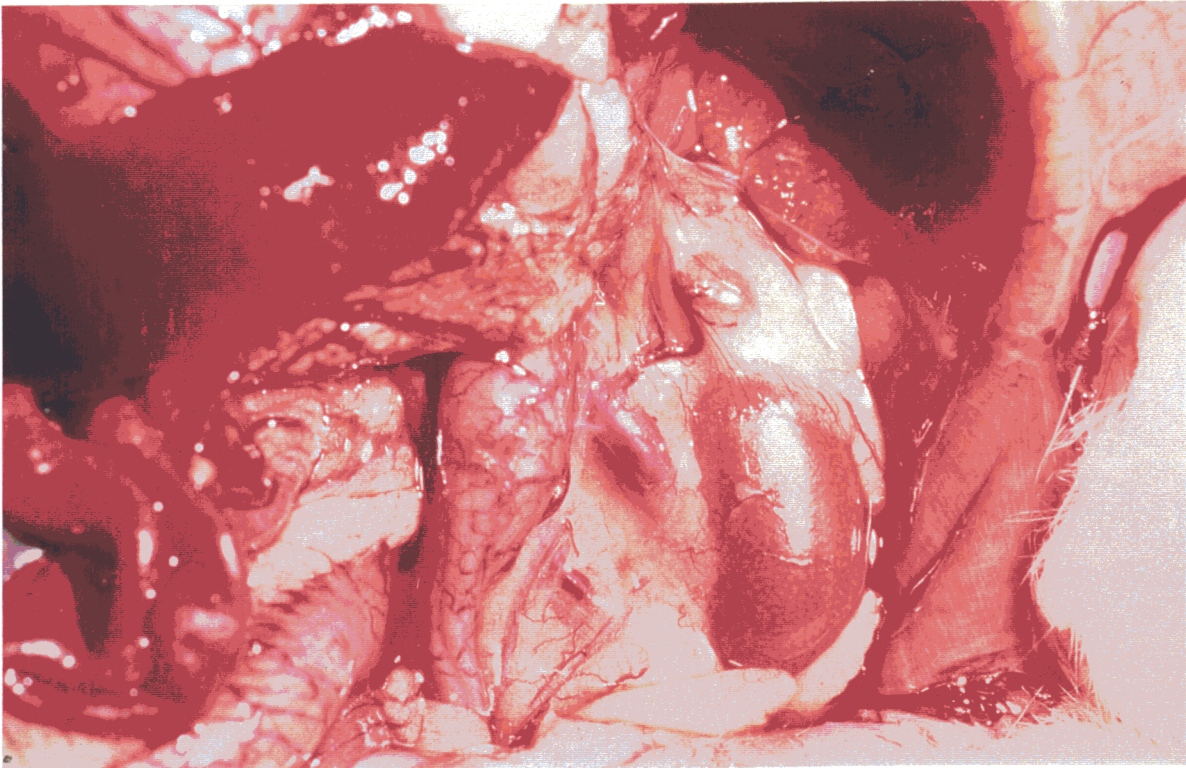


**Fig. 49.** Esplenomegalia congestiva en un animal de la **Serie II**

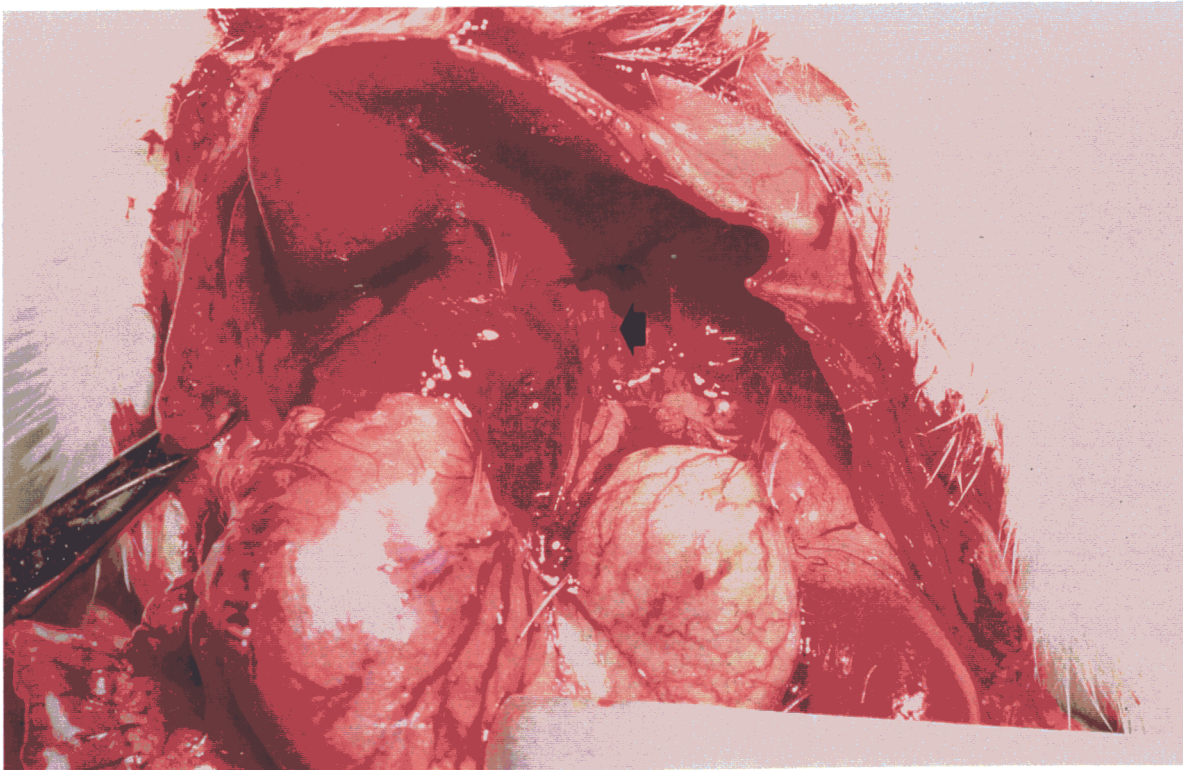


**Fig. 50.** Páncreas hemorrágico en un animal con HTP sacrificado a las 24 horas del postoperatorio (**Serie II**)





**Fig. 51.** Región esplenorrenal en un animal de la **Serie II** en la cual no se observa ninguna neoformación vascular colateral



**Fig. 52.** Región esofágica en un animal de la **Serie II** comprobándose la inexistencia de circulación colateral periesofágica

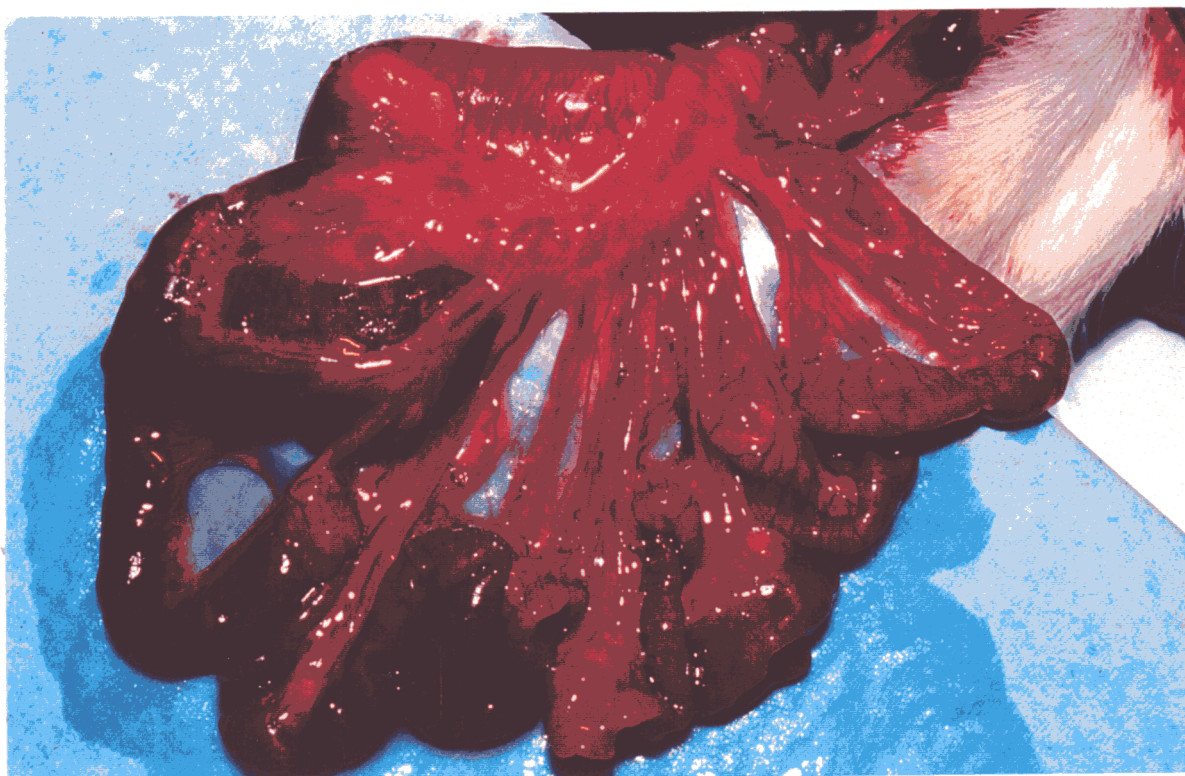
**Grupo B. Serie IV:**

Los animales con HTP sacrificados a los 15 días de evolución presentan una congestión de la circulación mesentérica más discreta que los animales de la **Serie II** (FIGURA 53). El eje vascular mesentérico muestra un intenso desarrollo de adenomegalias, siendo las adenopatías más numerosas y de mayor tamaño que las encontradas en los animales con HTP sacrificados a las 24 horas de evolución (FIGURA 54). La esplenomegalia continúa presente. No se aprecian alteraciones en el área pancreática.

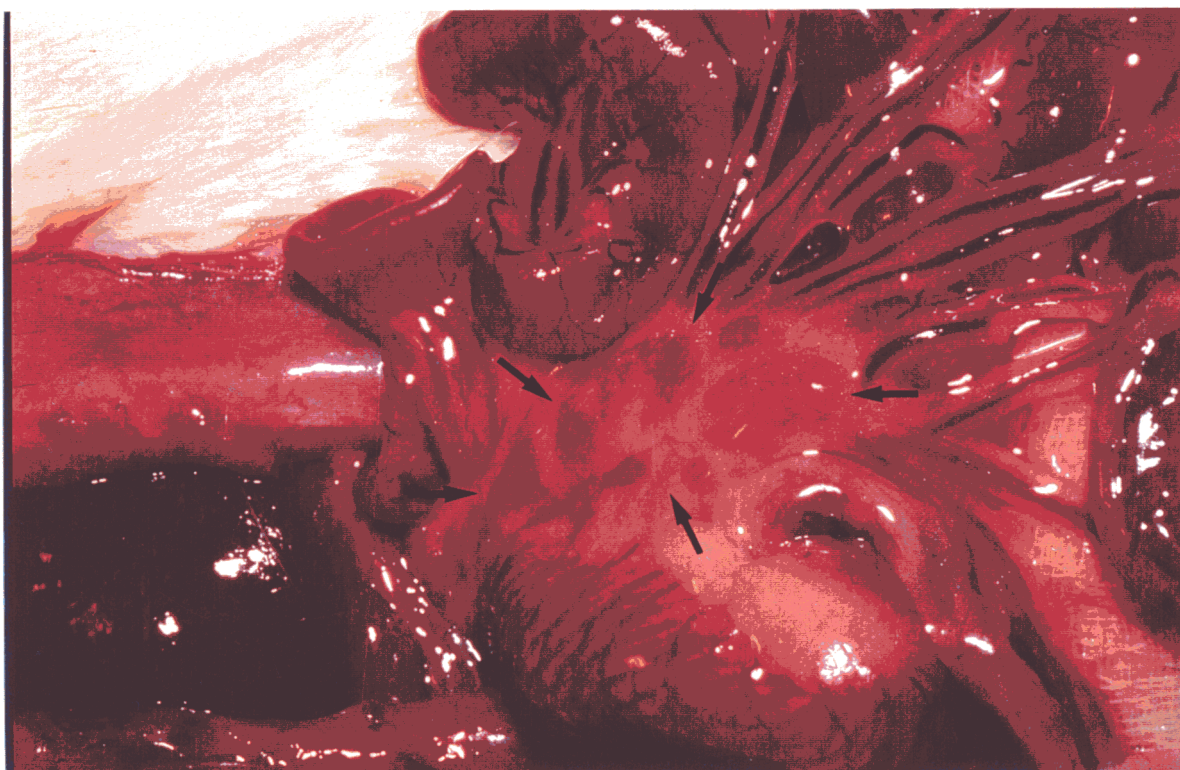
La circulación colateral está muy desarrollada en la zona esplenorrenal izquierda con vasos colaterales tortuosos y de gran calibre que conectan bazo, estómago, vena suprarrenal y vena renal izquierda (FIGURAS 55 y 56). En la región periesofágica se puede apreciar la presencia de vasos ascendentes en numerosos animales, tanto en la zona anterior del esófago como en la zona posterior. En ocasiones se observa que los vasos neoformados en la zona anterior del esófago se dirigen hacia el hígado penetrando en el parénquima entre el lóbulo caudado y el lóbulo lateral izquierdo (FIGURA 57).

En la mayoría de los animales en éste periodo del postoperatorio no se aprecia circulación venosa colateral hepatópeta (FIGURA 58) aunque se comprobó la existencia de vasos porto-portales en un animal y de numerosos vasos porto-hepáticos en otros dos.



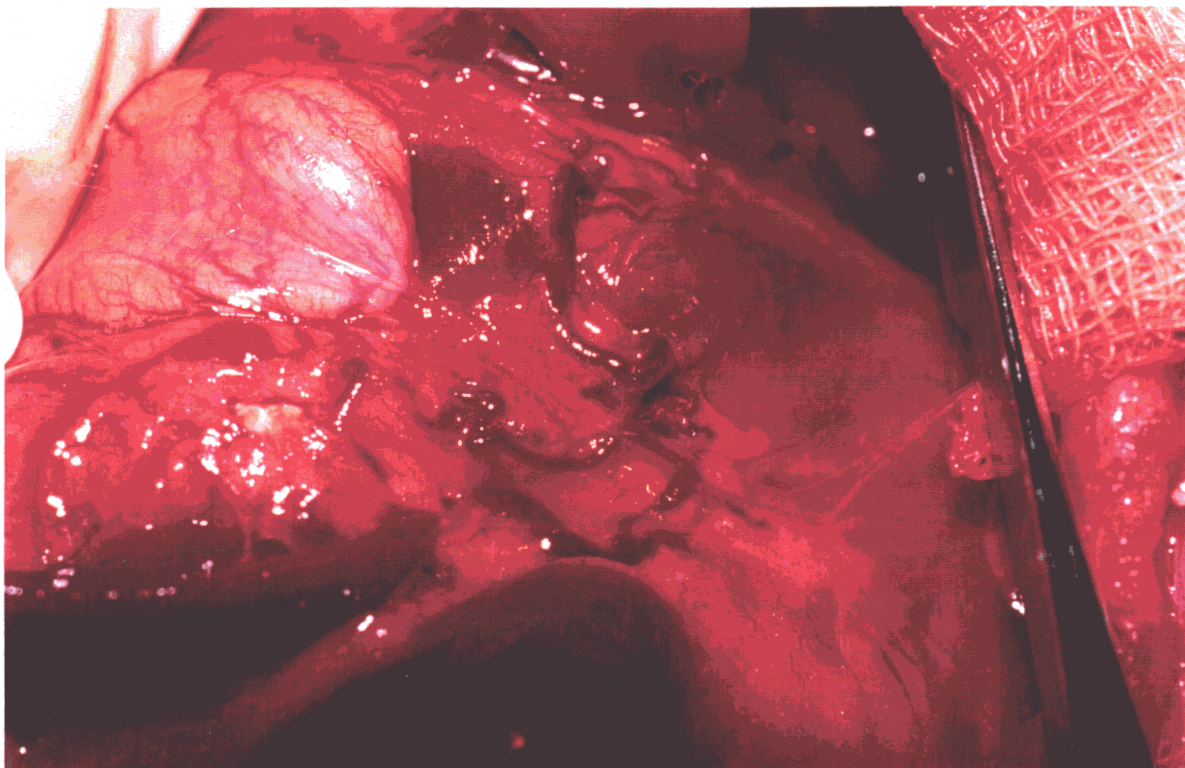


**Fig. 53.** Circulación mesentérica en un animal con HTP sacrificado a los 15 días de postoperatorio (**Serie IV**)

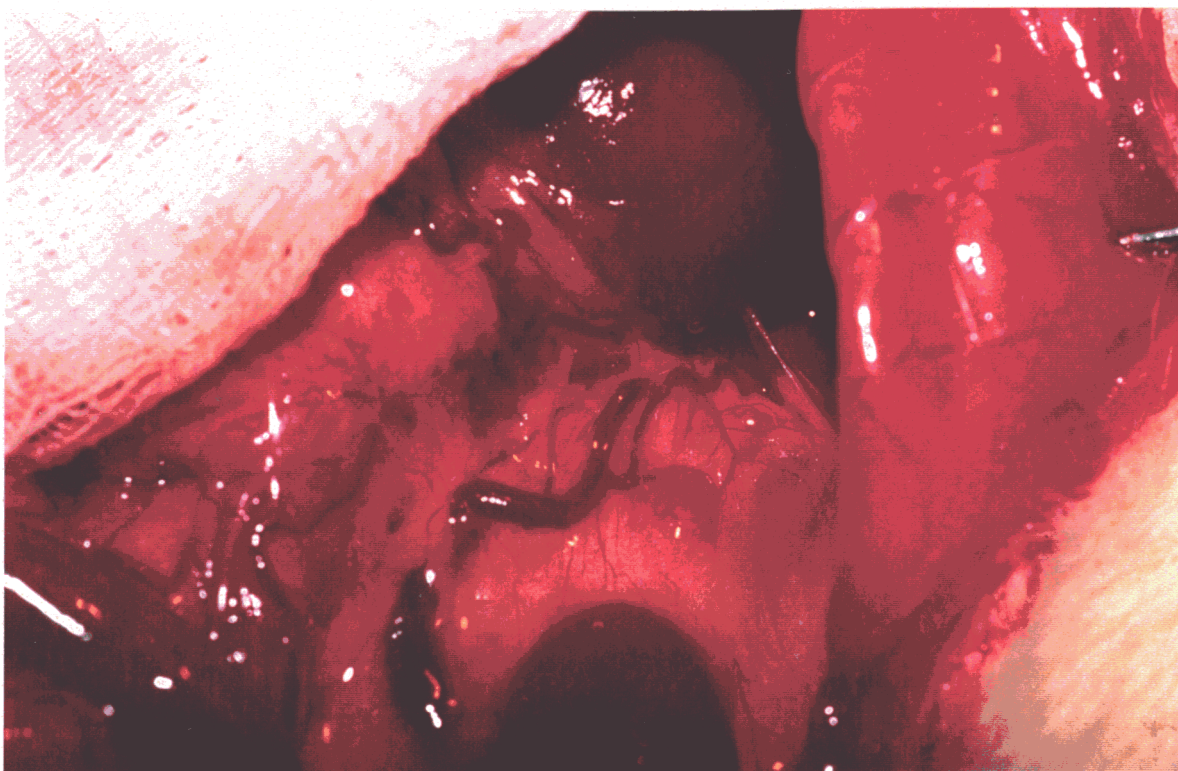


**Fig. 54.** Adenopatías mesentéricas en un animal perteneciente a la **Serie IV**



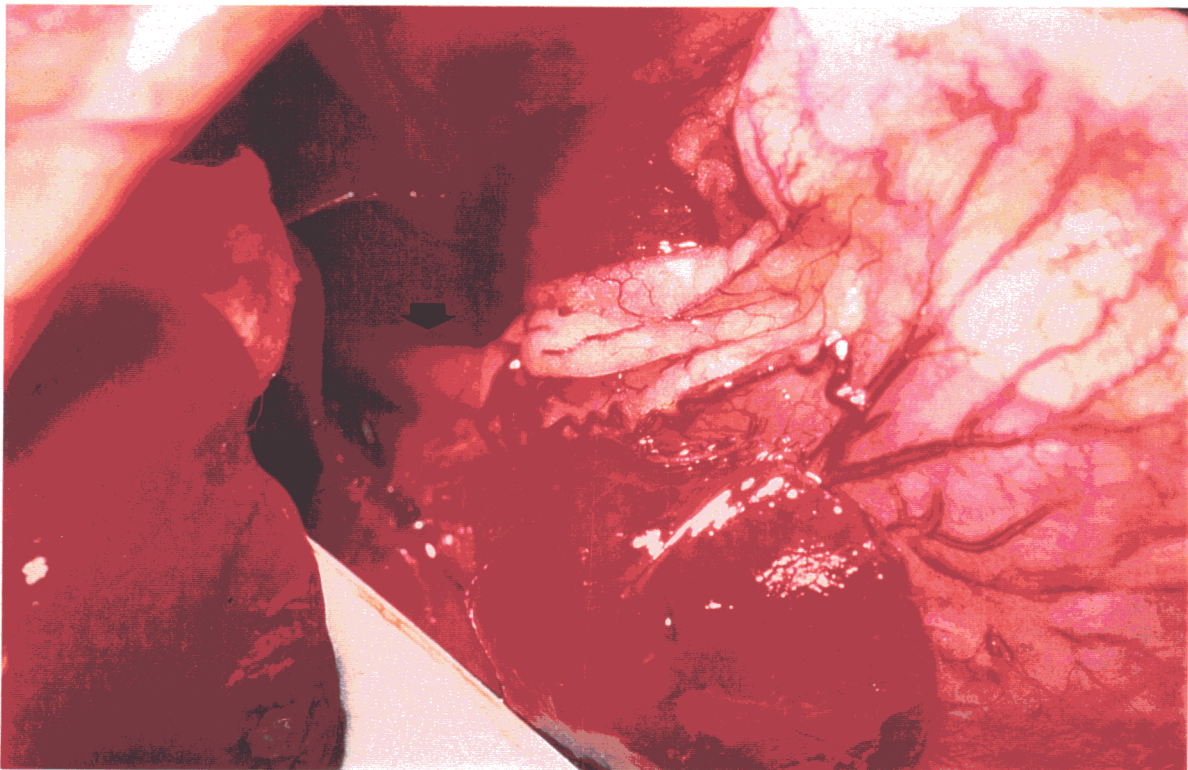


**Fig. 55.** Región esplenorrenal izquierda en un animal de la **Serie IV** donde se puede apreciar el intenso desarrollo de circulación colateral con vasos neoformados que conectan bazo, estómago, vena suprarrenal y vena renal izquierda



**Fig. 56.** Región esplenorrenal en un animal perteneciente a la **Serie IV**





**Fig. 57.** Región esofágica en un animal de la **Serie IV** observándose el desarrollo de vasos periesofágicos



**Fig. 58.** Región del hilio hepático en un animal perteneciente a la **Serie IV** observándose la situación de la guía que mantiene la triple ligadura-estenosis

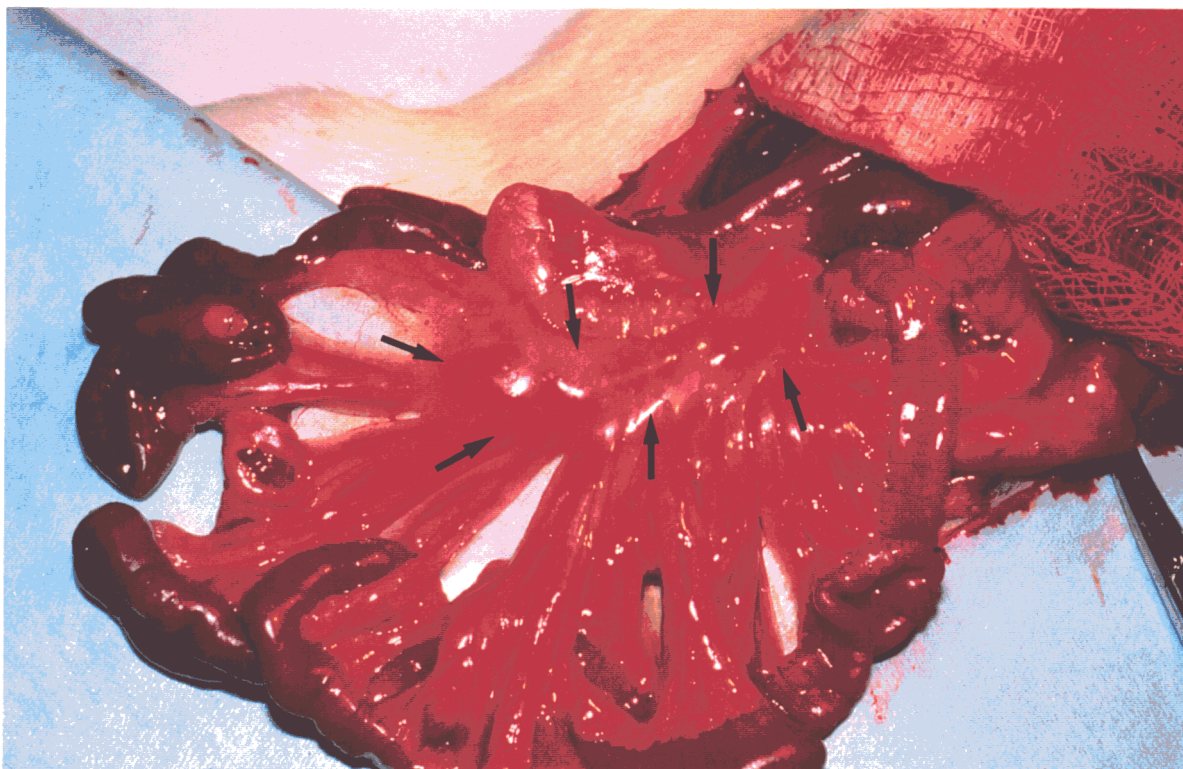


**Grupo C. Serie VI:**

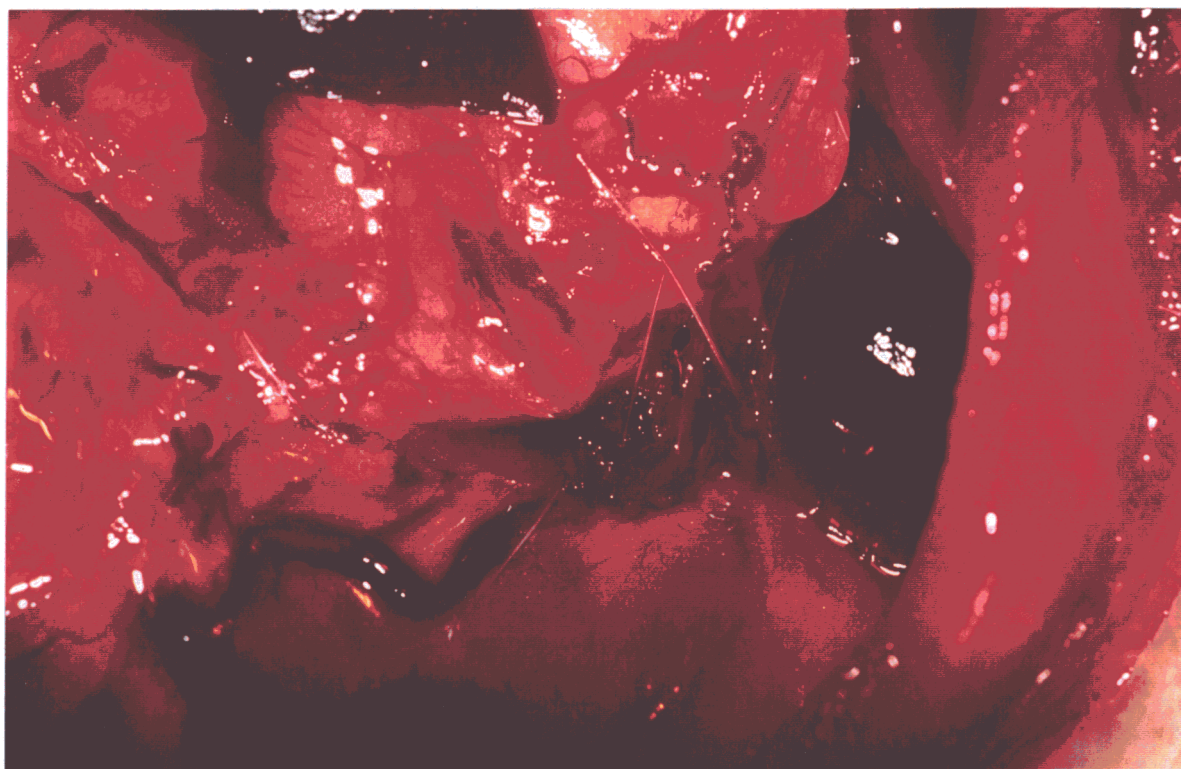
Los animales con HTP sacrificados a los 45 días de postoperatorio presentan, a diferencia de los animales de otras Series, adherencias vascularizadas entre la pared abdominal y diversas vísceras intraabdominales (hígado e intestino delgado). La circulación mesentérica presenta mínimas alteraciones (FIGURA 59). La hipertrofia de los ganglios mesentéricos es menor que en las Series precedentes (FIGURA 59). Por el contrario, la esplenomegalia persiste en todos los animales en ésta etapa de su evolución.

La circulación colateral porto-sistémica está muy desarrollada en la zona esplenorrenal izquierda destacando el marcado incremento de calibre de la vena renal izquierda (FIGURAS 60 y 61). El área esofágica muestra un menor desarrollo de vasos colaterales que en la Serie IV, existiendo vasos ascendentes anteriores y posteriores en diversos animales, aunque en ocasiones los vasos anteriores se dirigen hacia el hígado (FIGURA 62). En dos de los animales ésta circulación colateral esofágica era poco patente. La vena diafragmática izquierda está muy desarrollada en uno de los animales de ésta Serie (FIGURA 63).

La región del hilio hepático presenta intensas adherencias con vasos porto-portales en la vecindad de la triple estenosis en dos animales de la Serie. En uno de los animales se apreció el desarrollo de vasos porto-hepáticos (FIGURA 64). La guía plástica utilizada para la triple estenosis portal no presenta desplazamientos y las ligaduras no sufren modificaciones en su calibre.

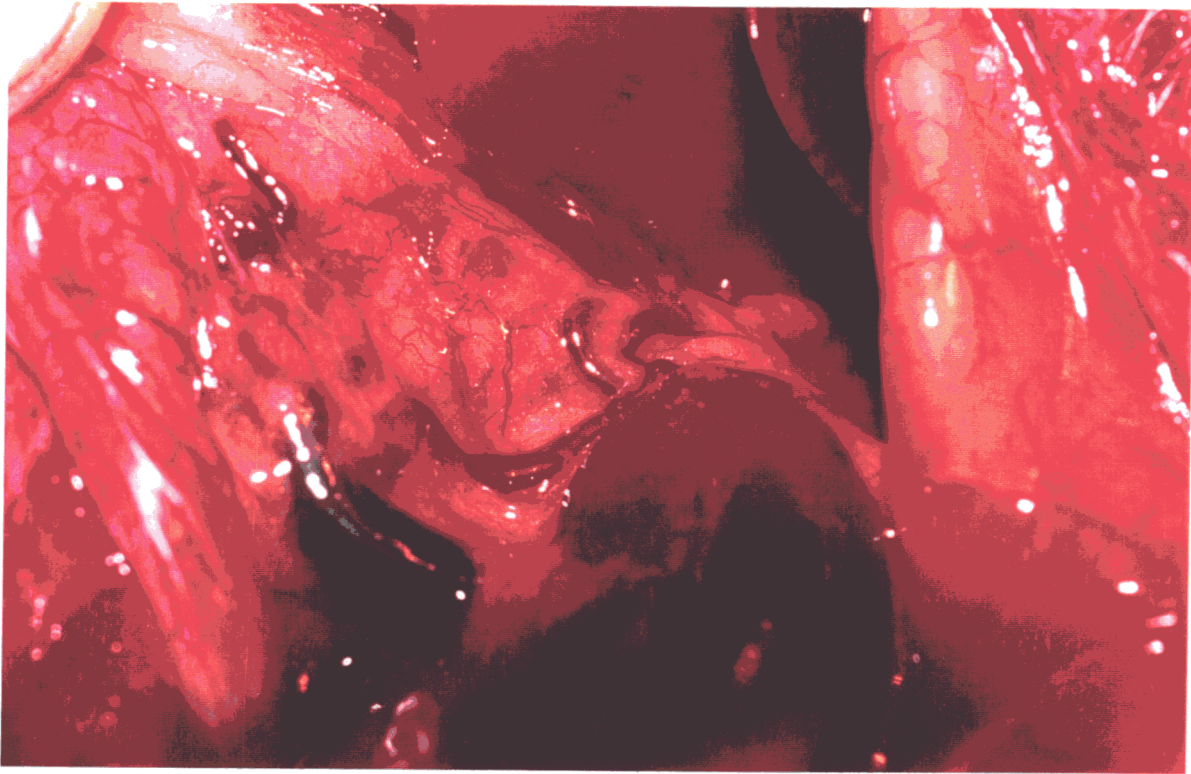


**Fig. 59.** Circulación mesentérica y adenopatías mesentéricas en un animal perteneciente a la **Serie VI**

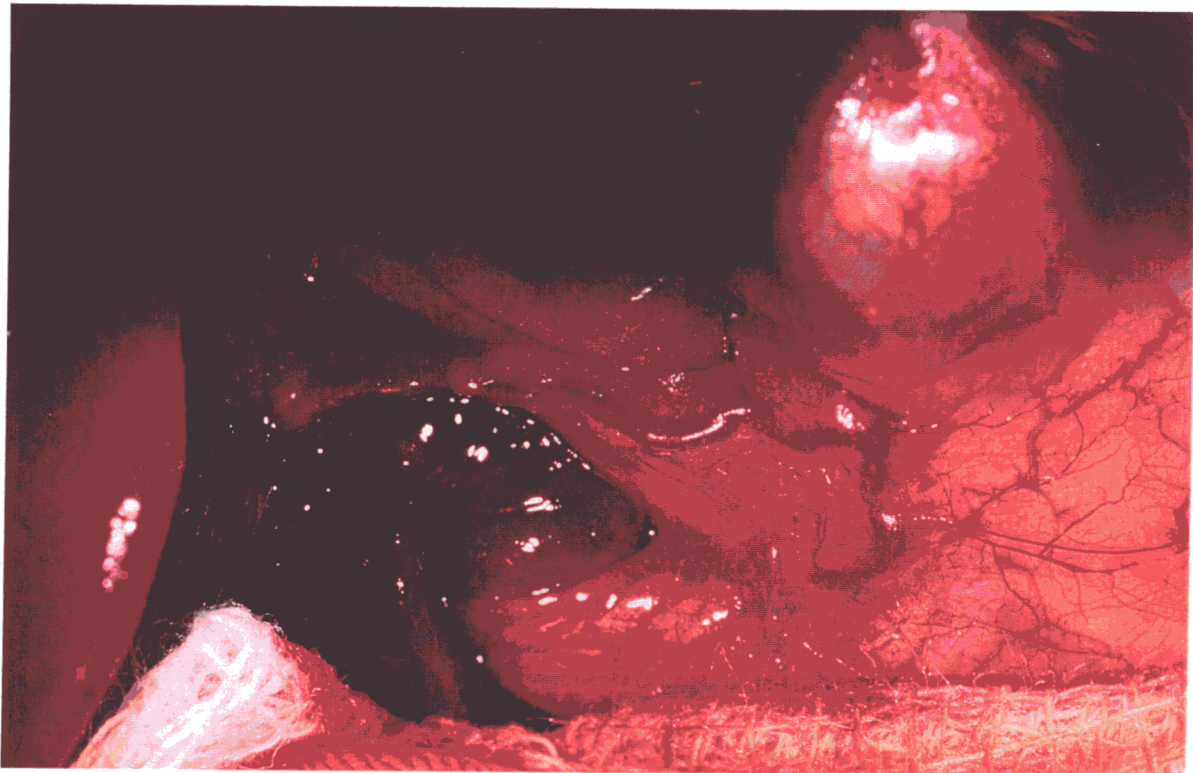


**Fig. 60.** Región esplenorrenal izquierda en un animal de la **Serie VI** en la que se observan múltiples vasos venosos neoformados

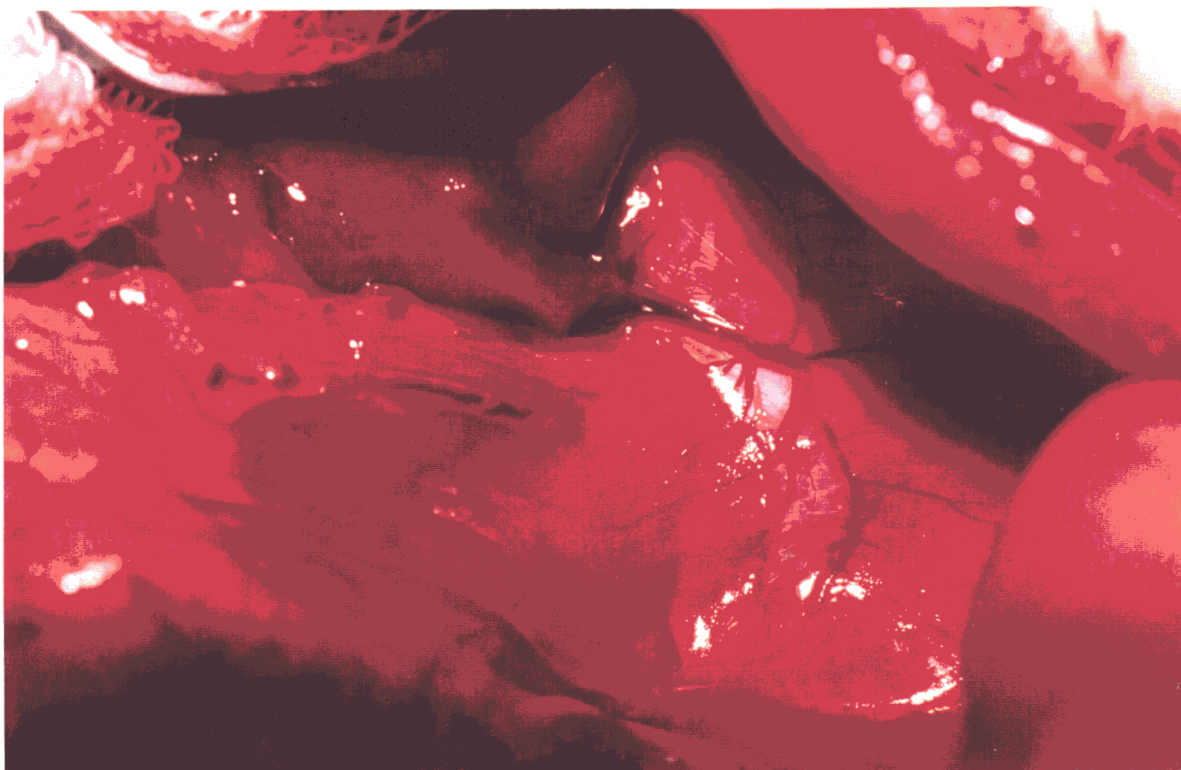




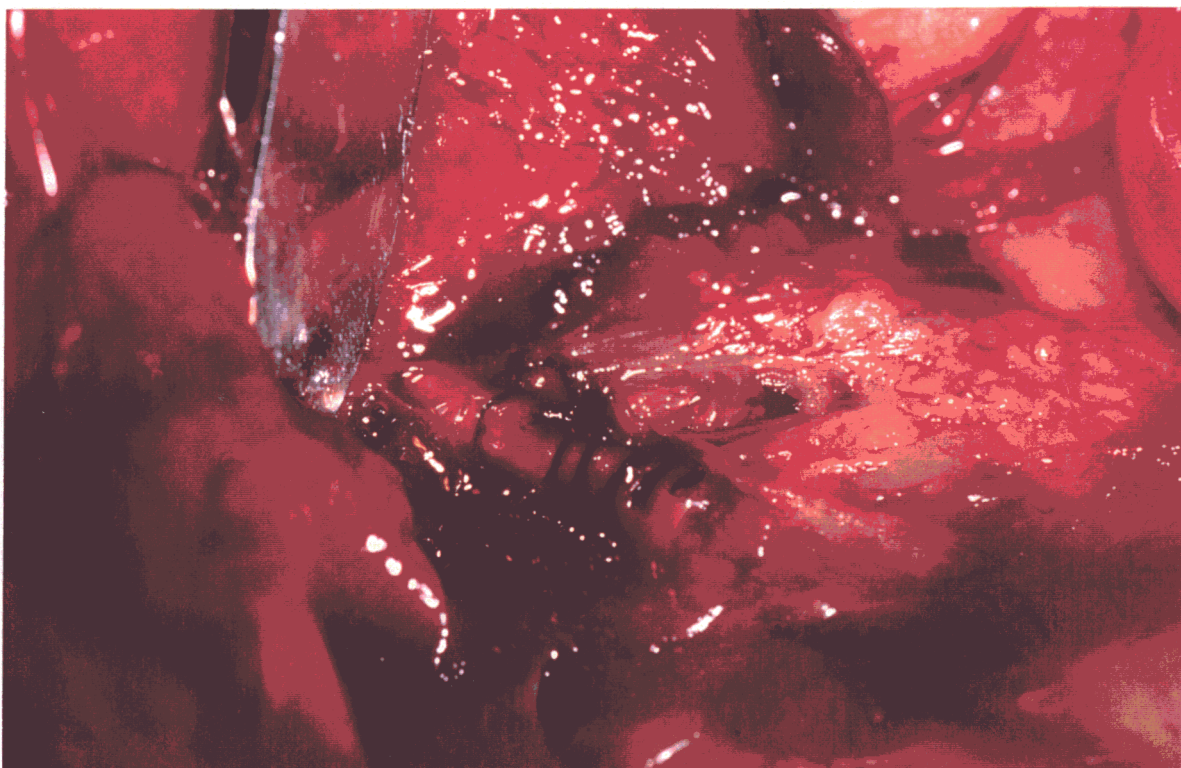
**Fig. 61.** Región esplenorrenal izquierda en un animal de la **Serie VI**



**Fig. 62.** Región periesofágica en un animal perteneciente a la **Serie VI** en la que se aprecia un vaso periesofágico a lo largo de la pared anterior del esófago



**Fig. 63.** Vena diafragmática izquierda en un animal de la **Serie VI**



**Fig. 64.** Región del hilio hepático en un animal perteneciente a la **Serie VI** en la que se observa la triple estenosis sobre la guía tras 45 días de postoperatorio

## 10. ANATOMIA PATOLOGICA

El estudio Anatomopatológico de los tejidos obtenidos en la necropsia de los animales con hipertensión portal se centró en la valoración de muestras procedentes del bazo, de los ganglios linfáticos mesentéricos, del peritoneo parietal posterior de la región esplenorrenal izquierda y del intestino delgado, tanto en los animales sacrificados a las 24 horas (**Serie II**) como en los animales sacrificados a los 15 y 45 días (**Series IV y VI** respectivamente) de evolución postoperatoria.

En el bazo se aprecian signos de esplenomegalia congestiva caracterizada por engrosamiento y fibrosis de la cápsula (FIGURA 65). Hay congestión vascular con dilatación de los sinusoides lo cuales presentan engrosamiento y rigidez de sus paredes (FIGURA 66). En la pulpa roja aparece sufusión con eritrocitos en las etapas más precoces de la evolución postoperatoria. Con el tiempo la pulpa se torna cada vez más fibrosa y celular (FIGURA 67). Se observan focos de hemorragia reciente o antigua con depósitos de hemosiderina en las células del retículo (FIGURA 68). La organización de éstas hemorragias focales produce los nódulos de Gandy-Gamna, focos de fibrosis que poseen depósitos de sales de hierro y calcio en fibras de tejido conectivo y elástico. En la congestión esplénica a largo plazo se comprueba la existencia de focos de hematopoyesis, probablemente como reacción a la estasis vascular local y a la hipoxia.

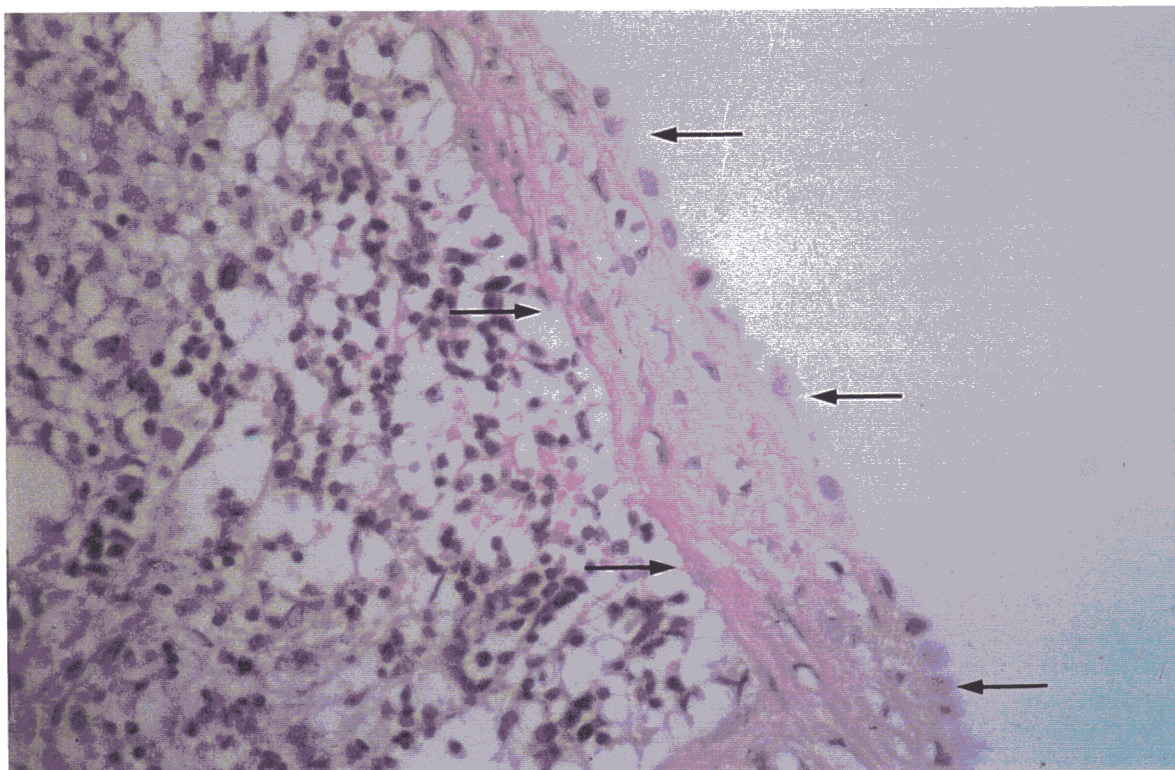
A nivel de los ganglios linfáticos situados en el eje vascular mesentérico, por microscopía óptica puede apreciarse únicamente dilatación de los senos linfáticos (FIGURA 69). Serían necesarias técnicas más específicas de estudio histológico para observar otros signos de activación inmunológica.

En el peritoneo parietal posterior de la región esplenorrenal izquierda, al microscopio se aprecia neoformación vascular correspondiente al desarrollo de vasos venosos colaterales portosistémicos (FIGURA 70).

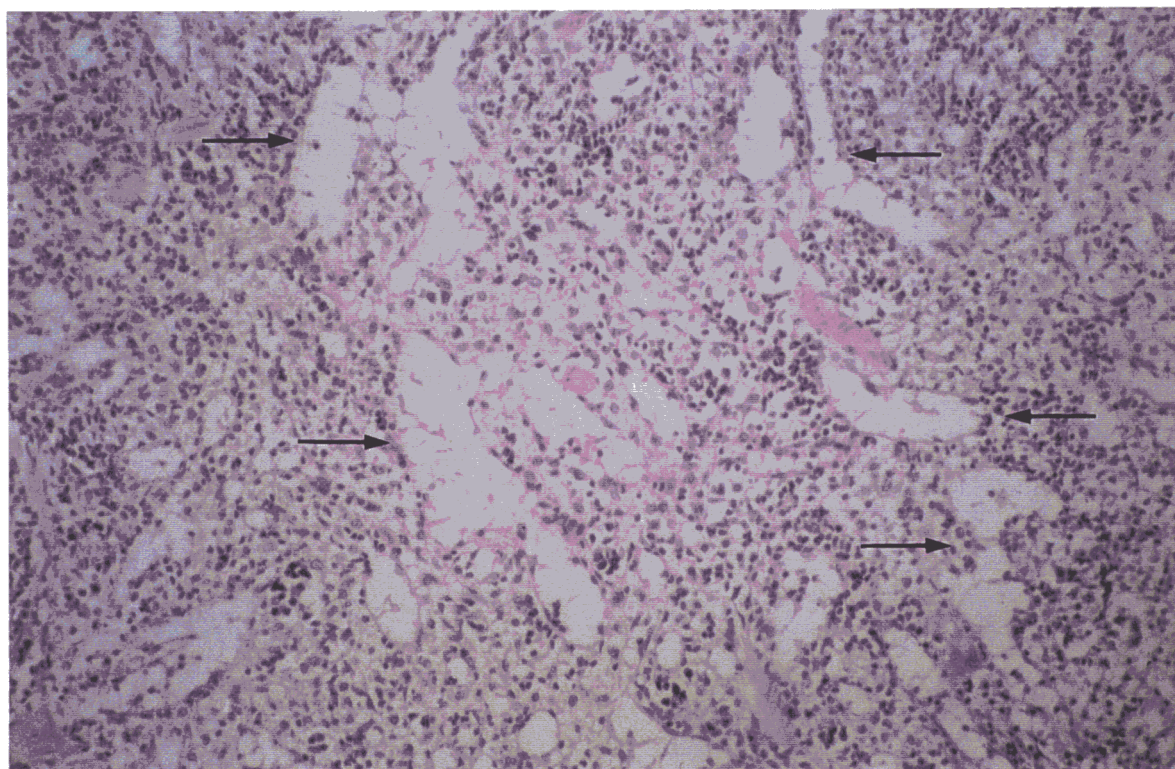
Finalmente, a nivel del intestino delgado no se pudieron evidenciar alteraciones como edema o inflamación de la pared que pudieran explicar un posible mecanismo de disrupción de la barrera mucosa intestinal, aunque no se puede descartar que este fenómeno ocurra a niveles subcelulares.

Los hallazgos descritos correspondientes a la congestión esplénica y a la dilatación sinusal de los ganglios linfáticos se pueden constatar tanto en los animales sacrificados a las 24 horas (**Serie II**) como en los sacrificados a los 15 y 45 días de evolución postoperatoria (**Series IV y VI** respectivamente), haciéndose más patentes a medida que avanza la evolución de la hipertensión portal generada. Los datos relativos a la circulación colateral portosistémica, obtenidos del peritoneo parietal posterior de la región espleno-renal izquierda, se aprecian en los animales sacrificados tanto a los 15 días (**Serie IV**) como a los 45 días de evolución postoperatoria (**Serie VI**), siendo también más intensos en éstos últimos.



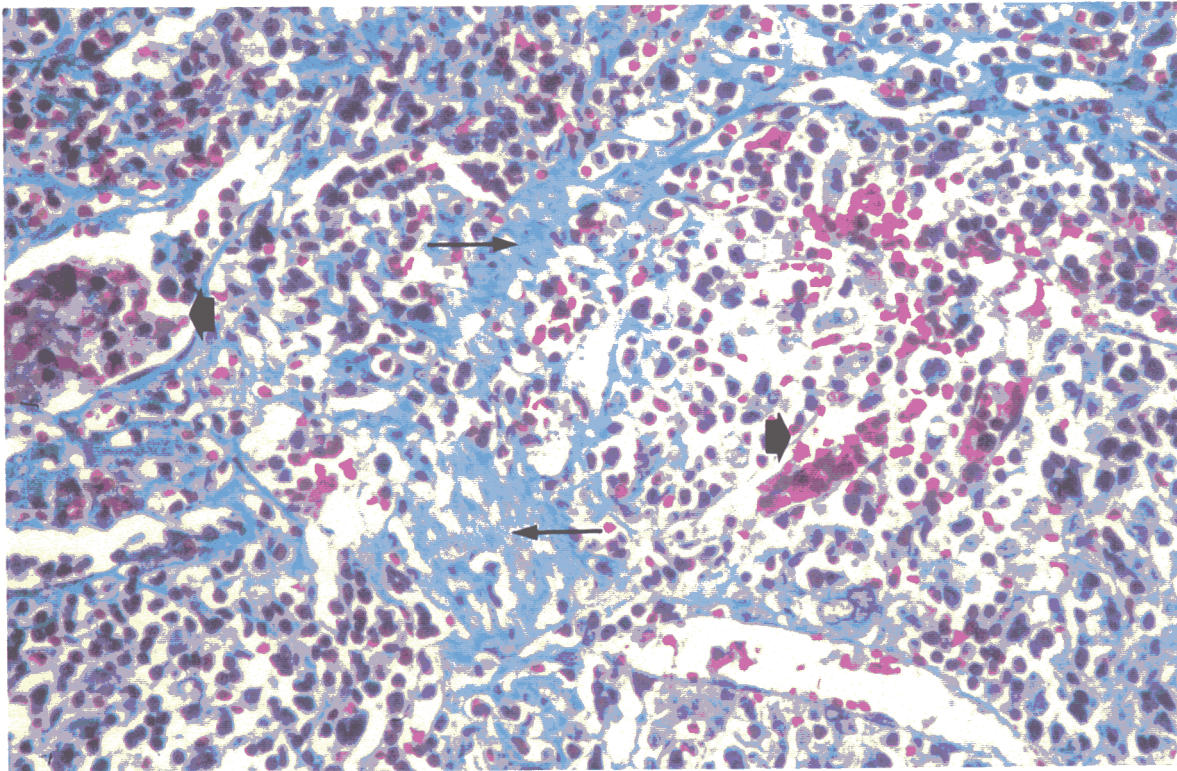


**Fig. 65.** Fibrosis y engrosamiento capsular esplénico en un animal con HTP sacrificado a los 45 días del postoperatorio (**Serie VI**) (HE  $\times$  400)

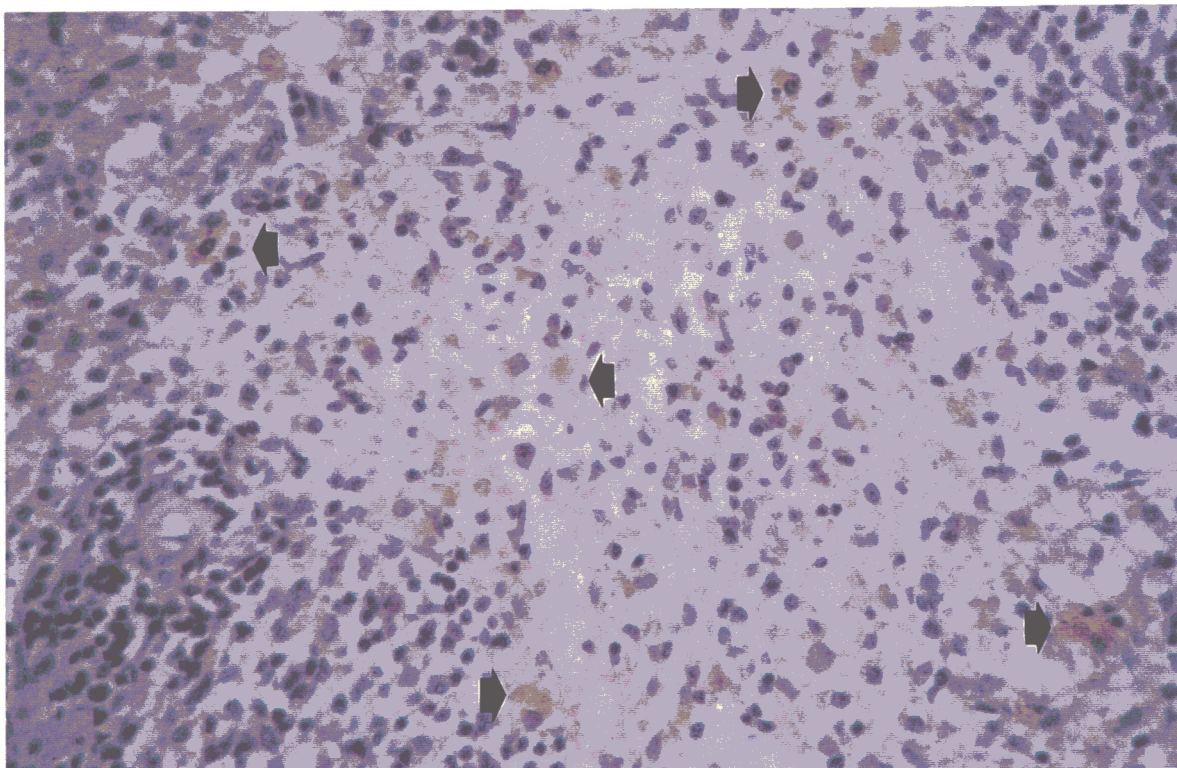


**Fig. 66.** Dilatación sinusoidal esplénica en un animal con HTP sacrificado a los 45 días de evolución postoperatoria (**Serie VI**) (HE  $\times$  200)



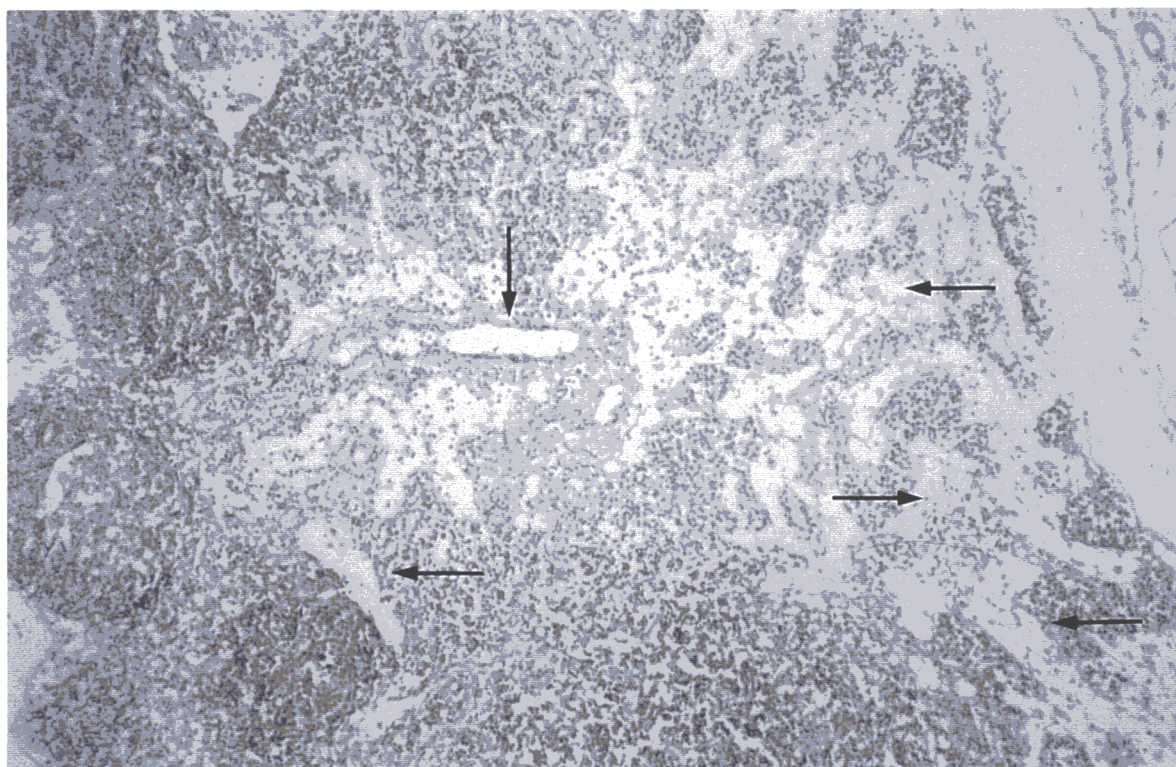


**Fig. 67.** Fibrosis intersticial y congestión esplénica en un animal con HTP sacrificado a los 45 días de evolución postoperatoria (**Serie VI**) (Tricrómico de Masson  $\times 400$ )

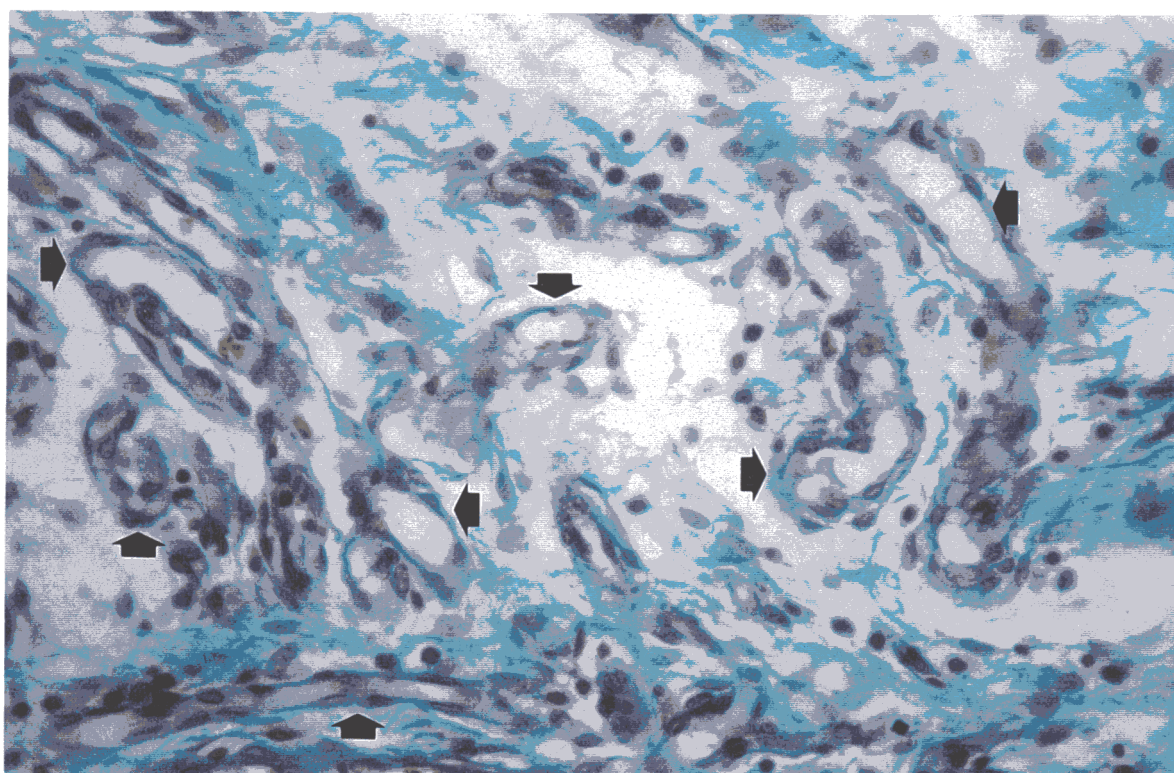


**Fig. 68.** Bazo: Pigmento de hemosiderina en un animal con HTP sacrificado a los 45 días de evolución postoperatoria (**Serie VI**) (HE  $\times 400$ )





**Fig. 69.** Ganglio linfático: Dilatación sinusoidal en un animal con HTP sacrificado a los 45 días de evolución postoperatoria (**Serie VI**) (HE  $\times 100$ )



**Fig. 70.** Región esplenorrenal: Neovascularización en un animal con HTP sacrificado a los 45 días de evolución postoperatoria (**Serie VI**) (Tricrómico de Masson  $\times 400$ )

## **V. DISCUSSION**

## V. DISCUSION

El desarrollo de diferentes modelos experimentales de hipertensión portal tiene su justificación en la búsqueda de un modelo animal en el que sea posible estudiar esta patología y sus complicaciones que, en particular si la HTP se asocia a insuficiencia hepática por cirrosis, comporta una elevada morbi-mortalidad en la clínica humana.

En los Estados Unidos de América las enfermedades hepáticas crónicas son una causa mayor de morbilidad y mortalidad que conllevan la pérdida de años potenciales de vida. Así, durante el periodo comprendido desde 1979 a 1989 se produjeron en ese país 303.875 defunciones por enfermedades crónicas del hígado. Recientes informes indican un descenso de éstas cifras, posiblemente por un menor consumo de alcohol, pero aún así las enfermedades hepáticas crónicas continúan siendo una causa importante de morbi-mortalidad (Hurwitz y cols., 1995).

En los países desarrollados occidentales la cirrosis del hígado es una de las diez primeras causas de muerte produciéndose al menos 150.000 fallecimientos anuales por esta enfermedad. En Europa durante el periodo de 1970 a 1989 se produjeron un total de 1.827.550 fallecimientos por cirrosis hepática. Los datos referidos a España indican unas cifras por encima de las medias europeas, tanto en hombres (TABLA XII) como en mujeres (TABLA XIII) (Corrao y cols., 1997).

**TABLA XII**

Tasas de mortalidad por cirrosis hepática por 100.000 habitantes y año en la población masculina española y europea (Tomado de Corrao y cols., *Int J Epidemiol* 26: 100-109, 1997).

Periodo	1970-1974	1975-1979	1980-1984	1985-1989
<b>ESPAÑA</b>	38,91	41,62	38,15	34,01
<b>EUROPA</b>	30,49	32,70	31,39	27,58

**TABLA XIII**

Tasas de mortalidad por cirrosis hepática por 100.000 habitantes y año en la población femenina española y europea (Tomado de Corrao y cols., *Int J Epidemiol* 26: 100-109, 1997).

Periodo	1970-1974	1975-1979	1980-1984	1985-1989
<b>ESPAÑA</b>	15,79	14,23	12,33	11,35
<b>EUROPA</b>	11,48	11,74	11,70	10,73

Al menos un 20-30% de la población europea consume una cantidad excesiva de alcohol y este segmento de población consume el 60-70% del total de alcohol ingerido.

El estudio de las posibles etiologías de la insuficiencia hepática en la población europea parece indicar que el alcohol es la primera causa de cirrosis en Europa Occidental, en tanto que en Europa Oriental la etiología es mixta e implicaría tanto al alcohol como a patógenos virales.

El conjunto de la población europea muestra un descenso en el número de fallecimientos por cirrosis hepática, pero se observan interesantes variaciones geográficas: en el Occidente y Sur de Europa se aprecia un descenso más acusado de la mortalidad por esta causa, mientras que en los países del Norte y Este de Europa se aprecia un relevante incremento de la mortalidad por cirrosis en las más recientes generaciones. Esta discrepancia puede ser debida a una combinación de factores cambiantes en los últimos años. La ingesta de alcohol a edades más precoces, el riesgo de adquirir infecciones por virus B de la hepatitis en las generaciones más jóvenes y el cambio en los hábitos dietéticos, pueden ser algunos de los factores implicados en este aumento de la mortalidad (Corrao y cols., 1997).

En los países de la Europa del Este se aprecian unos niveles de salud substancialmente peores que en los países de la Europa Occidental, de forma que la expectativa de vida al nacer en estos países es de aproximadamente cinco o seis años inferior que en el Oeste. El segmento de población más afectado por este aumento de la mortalidad es el de los varones en la edad media de la vida y las causas predominantes que explican este fenómeno son enfermedades crónicas como la patología isquémica cardíaca, el cáncer y las enfermedades crónicas hepáticas incluida la cirrosis.

En el caso de las enfermedades hepáticas crónicas y de la cirrosis, durante la década de los ochenta se ha presentado un dramático incremento de las muertes en los países del Este de Europa, de forma que en Hungría se aprecia un incremento de la mortalidad por estas causas del 3000% en hombres entre los 30 y 34 años de edad. Estas cifras disminuyen progresivamente en los grupos de mayor edad pero aún así el incremento en la mortalidad es del 500% entre los hombres de 60-64 años. El aumento en el consumo de alcohol parece explicar en parte este hecho (Varvasovsky y cols., 1997).

En estudios realizados en el Norte de Italia, la prevalencia de enfermedad hepática crónica en la población es de un  $17,5 \pm 1\%$ , lo que puede definir a esta patología como un severo problema social (Bellentani y cols., 1996).

Islandia parece ser una excepción, pues tiene la mortalidad más baja por cirrosis hepática de todos los países occidentales, con alrededor de 15 casos por millón de habitantes y año, por lo que esta enfermedad es un problema de salud menor en aquel país. Los fallecimientos por esta causa son de solo el 0,2%. La tasa de alcoholismo en la población islandesa es de solo un 1,6% (Lúdvíksdóttir y cols., 1996).

La hipertensión portal representa uno de los problemas mas desafiantes de la moderna hepatogastroenterología. En el Reino Unido al menos la mitad de los fallecimientos secundarios a hemorragia gastrointestinal son debidos a varices gastroesofágicas. La causa de la muerte puede ser debida tanto a la hemorragia *per se* como a la insuficiencia hepática subyacente.

En los últimos años se han diseñado múltiples estrategias para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con varices esofágicas, pero continúa siendo difícil

establecer la forma más apropiada de tratamiento individualizado para cada paciente (Nevens y cols., 1995).

En Bélgica, las varices esofagogástricas constituyen un problema que afecta a hombres de edad media y conlleva una alta morbimortalidad. A los 5 años de seguimiento han sufrido hemorragia un 60% de los pacientes con varices esofagogástricas, produciéndose el primer episodio de forma precoz, generalmente antes de los 11 meses después del diagnóstico. La mortalidad del primer episodio de hemorragia es de un 26% y el 61% de los pacientes han fallecido a los 5 años de la detección de las varices esofagogástricas. La mortalidad por varices fúndicas puede llegar a ser tan alta como del 78% a los 6 meses después del diagnóstico (Nevens y cols., 1995).

El coste para la sociedad de la enfermedad hepática terminal puede también valorarse en términos económicos. El trasplante hepático supone un elevado coste económico y se debe en parte a la escasez de donantes, pero también al seguimiento post-trasplante de los enfermos que incluye la medicación inmunosupresora. Por otro lado, las admisiones hospitalarias por episodios de hemorragia por varices, ascitis intratable y encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática terminal son muy frecuentes y conllevan un elevado costo debido a los complicados procedimientos que puede ser necesario realizar en éstos pacientes como los TIPS, los honorarios de los profesionales que intervienen en los mismos y las pérdidas de horas de trabajo, tanto por parte del paciente como de sus familiares.

Así, el costo asociado con el trasplante hepático era en 1980 de entre 68.000 y 238.000 dólares americanos, con un promedio de 130.000. Estos datos ajustados a 1996

dan un promedio de 222.968 dólares. El costo del seguimiento durante el primer año post-trasplante es de 5.000 dólares.

Por el contrario, en cada ingreso hospitalario el costo derivado de la asistencia a los pacientes con hemorragia por varices que sobreviven sin necesidad de TIPS, shunt quirúrgico o trasplante es de 39.235 dólares, en tanto que en los pacientes que fallecen por enfermedad hepática terminal, incluidos aquellos en los que se realiza TIPS es de 73.837 dólares. En los pacientes que sobreviven y se les practica un shunt quirúrgico o TIPS el costo es de 44.055 dólares (Wong y cols., 1997).

En España la cirrosis hepática constituye un problema social de gran importancia y por ello el Ministerio de la Presidencia declaró por Orden del 11 de Marzo de 1996 a la cirrosis hepática objetivo científico-técnico prioritario para la concesión de ayudas o subvenciones para proyectos de investigación y desarrollo tecnológico en el Area de la Salud, en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico (BOE nº 64, jueves 14 de Marzo de 1996).

Para el estudio de la hipertensión portal y sus complicaciones se han utilizado una variedad de modelos experimentales, generando tanto HTP prehepáticas como intrahepáticas o posthepáticas. De todos estos modelos, el más utilizado por su simplicidad y fácil reproductibilidad es el modelo de ligadura-estenosis de la vena porta descrito por Halvorsen y Myking en 1979. Otros investigadores utilizan el modelo de cirrosis por inhalación de tetracloruro de carbono. Sin embargo ambos modelos experimentales presentan problemas metodológicos que dificultan extrapolar sus resultados a la clínica humana.



Así, el modelo de cirrosis por inhalación de tetracloruro de carbono aunque modifica las resistencias vasculares hepáticas, produce escasa circulación colateral portosistémica, lo que hace de éste un modelo poco atractivo y cuya aplicación es limitada y escasa en la actualidad. Por el contrario, el modelo de ligadura-estenosis de la vena porta comporta una intensa circulación colateral portosistémica aún sin modificar las resistencias vasculares intrahepáticas. Sin embargo, el problema de éste modelo es la aparición de circulación colateral porto-portal, con vasos neoformados que salvan la zona de estenosis de la vena porta y producen por tanto la descompresión del sistema portal. Esto hace que el modelo de ligadura-estenosis sea reversible en el plazo de 3-4 semanas, por lo que solo es válido temporalmente como modelo para el estudio de la HTP.

Los problemas que plantean los modelos experimentales descritos son los que nos indujeron a la búsqueda de un modelo alternativo. Así, la técnica quirúrgica descrita en el presente trabajo pretende producir un segmento de vena porta estenosada y no solo una estenosis puntual, para de esa forma aumentar la longitud del trayecto que tienen que salvar las venas porto-portales neoformadas para revascularizar el segmento hiliar de la vena porta, manteniendo de esa manera la hipertensión portal durante un periodo de tiempo más prolongado, lo que permitiría su estudio a largo plazo.

Con esta finalidad se realiza una ligadura-estenosis de la vena porta en tres sitios distintos a lo largo de su trayecto, situados entre la desembocadura de la vena gastroduodenal y la bifurcación hiliar de la vena porta. Para evitar el desplazamiento de las tres ligaduras que inicialmente se producía, se optó por su fijación a una guía plástica de 10 mm de longitud, situándolas equidistantes entre sí, con una distancia de 2'5 mm entre cada una de ellas, impidiendo de esta manera su aproximación y manteniendo por tanto un segmento estenosado de vena porta de 5 mm. Con éste modelo descrito persisten los signos de HTP al menos durante el periodo máximo de observación

propuesto en el presente trabajo, que es de 45 días para la **Serie VI**, pudiéndose estudiar por tanto la HTP a más largo plazo.

Aunque en el ser humano, la hipertensión portal de causa presinusoidal extrahepática es menos frecuente que la producida por patología intrahepática, ha sido más estudiada en el campo experimental por la facilidad con que se pueden obtener los modelos experimentales apropiados para su investigación. En particular en la rata, la simple estenosis de la porta mediante la colocación a su alrededor de una ligadura permite conseguir un modelo de hipertensión portal prehepática de corta duración (Halvorsen y cols., 1979; Tanoue y cols., 1991; Lorente y cols., 1993a; Moreau y cols., 1994; Bernadich y cols., 1996). Para ratas de peso corporal comprendido entre 200 y 250 gr se ha llegado a estandarizar el grado de estenosis portal que a su vez es el logrado por la colocación de la ligadura periportal sobre una aguja de calibre 20, que finalizado el anudado se retira. Sin embargo la hipertensión portal prehepática así obtenida revierte a los 30 días de evolución postoperatoria, porque se desarrolla una circulación colateral portohepática que causa la revascularización portal y que quizá normaliza el flujo portal del hígado. Por tanto, a la sencillez de la realización técnica se contrapone su corto periodo evolutivo.

El citado modelo de hipertensión portal prehepática en la rata goza en la actualidad de gran difusión y los resultados que son obtenidos por los investigadores que la utilizan se suelen extrapolar a la hipertensión portal tanto intrahepática como extrahepática humana, cuya evolución es crónica. La diferencia de los periodos evolutivos entre la hipertensión portal experimental por ligadura estenosante simple y la hipertensión portal humana, no invalida por completo el modelo experimental como se deduce de la profusión de publicaciones científicas que tienen por objeto su estudio (Sung y cols., 1995; Michielsen y cols., 1995a; López-Talavera y cols., 1995b; Martínez-Cuesta y cols.,

1996; Tanoue y cols., 1996a; Sieber y cols., 1996; Lin y cols., 1996; Colombato y cols., 1996; Casadevall y cols., 1996; Panés y cols., 1996; Fernández y cols., 1996; Lopez-Talavera y cols., 1996; Bernadich y cols., 1997; Fallon y cols., 1997; Atucha y cols., 1997), pero es obvio que los resultados obtenidos han de ser aplicados con cautela a la clínica humana, principalmente por la limitación que impone el corto periodo de evolución de la hipertensión portal.

Ante esta deficiencia evolutiva del citado modelo experimental de hipertensión portal en la rata, en el presente trabajo se pretendió conseguir una técnica quirúrgica que aumentase el periodo de hipertensión portal postoperatorio y que además fuese de sencilla ejecución. En esencia se pretendía que al aumentar el tiempo de hipertensión portal postoperatoria la patología que se instaura poseería una mayor similitud con la humana, y por tanto los resultados de la investigación en este nuevo modelo experimental tendrían una aplicación más verosímil en el ser humano, al menos respecto del modelo experimental de hipertensión portal por ligadura estenosante simple.

Un objetivo no menos importante es simplificar al máximo la técnica quirúrgica, ya que de lo contrario será difícil que logre gran difusión. Una técnica quirúrgica que precise para su realización de un exhaustivo entrenamiento es difícil que se instaure en los laboratorios de investigación, por lo que es preciso ofrecer una intervención quirúrgica que no requiera un periodo de formación prolongado para su realización sin complicaciones.

Para lograr ambas pretensiones surge una idea en nuestro grupo de investigación que se fundamenta en la aplicación de varias ligaduras simples estenosantes a lo largo del trayecto de la vena porta. Cuando esta idea fue aplicada se comprobó que las sucesivas ligaduras simples tendían a la aproximación entre sí, por lo que era necesario efectuar

gran número de ligaduras para conseguir que ocuparan toda la longitud de la vena porta. Además, cada ligadura estenosante efectuada sobre una aguja guía calibrada (20) conlleva un corto periodo de oclusión total de la vena porta que, multiplicado por el número de las ligaduras que es preciso realizar, aumenta el tiempo total de oclusión completa portal peroperatoria que sufre el animal, y por tanto aumenta el riesgo de mortalidad durante la intervención, ya que la rata no tolera bien la oclusión aguda de la vena porta. Para obviar estos problemas se decidió el empleo de una guía con muescas en las que se fijaría cada ligadura, ya que así se mantendrían en posición una vez anudadas. El número mínimo de muescas en la guía de material plástico y por tanto de ligaduras equidistantes que son necesarias para conseguir estenosar toda la longitud de la vena porta es de tres.

Cuando se pensó utilizar la técnica de la ligadura estenosante múltiple de la porta para obtener un modelo de hipertensión portal prehepática de larga duración en la rata, se sospechó que su eficacia radicaría en el impedimento que ocasionarían las ligaduras escalonadas al desarrollo de la circulación colateral portohepática, ya que aumenta la longitud que han de salvar e inducirían fibrosis periportal. En un pequeño porcentaje de casos (30%) se comprobó mediante estudio con microscopio operatorio la existencia de pequeños vasos en el espacio periportal a los 45 días de postoperatorio. Sin embargo, lo habitual es que no se produzca revascularización portal del hígado, en cuyo caso la triple ligadura estenosante asociada a la guía crea una barrera que es eficaz para evitar el desarrollo de este tipo de circulación colateral. La inexistencia de circulación portohepática aumentaría la intensidad y el tiempo de hipertensión portal postoperatoria, favoreciendo el desarrollo y el mantenimiento a largo plazo de circulación colateral portosistémica. Así mismo, se demostró la existencia de dilatación vascular venosa mesentérica, esplenomegalia y circulación colateral portosistémica de tipos paraesofágica y esplenorrenal.

Se podría sospechar que la existencia de hipertensión portal a largo plazo (45 días) sería una consecuencia del retraso en la formación de la circulación colateral portohepática. Por lo tanto, se consideró la hipótesis de que la eficacia de la nueva técnica quirúrgica en la producción de hipertensión portal duradera podría ser atribuida al propio efecto hipertensivo de la triple ligadura, así como a la longitud del segmento estenosado de la vena porta, ya que la resistencia que ofrece al flujo portal sería superior al propio de la ligadura estenosante simple. En este caso, el principal factor productor de hipertensión portal a largo plazo sería el grado de resistencia al flujo portal que se obtiene con cada técnica quirúrgica. Quizá por esta razón el periodo de hipertensión portal en este nuevo modelo experimental excede al descrito en el modelo de hipertensión portal por ligadura estenosante simple de la porta y por tanto ofrece la posibilidad de estudiar sus complicaciones a más largo plazo en la rata.

En una segunda fase de la investigación se proyectó el estudio de la hipertensión portal prehepática no como modelo de insuficiencia hepática crónica sino como modelo de hipertensión venosa esplácnica crónica. El termino crónico no se pretende que induzca a error respecto del modelo experimental conseguido y si se utiliza es por considerar que a partir de los 30 días de evolución postoperatoria ya se instauran alteraciones propias de la hipertensión portal, sin que se asocien las correspondientes a la intervención quirúrgica. La anestesia general y la laparotomía inducen una respuesta general al estrés en la rata cuyos efectos obligan a descartar su incidencia durante el primer mes del postoperatorio en los modelos experimentales. Esta es la razón por la que se ha obviado la utilización de animales pseudooperados, en los que tan solo se realiza laparotomía y disección de la vena. Sin embargo esta deficiencia en el estudio del presente modelo experimental obliga a no ser concluyente cuando se valoran los resultados obtenidos en este periodo del postoperatorio, ya que a la respuesta sistémica

propia de la hipertensión portal se asocia la correspondiente a una intervención quirúrgica (laparotomía) con anestesia general (por inhalación de éter).

Considerar la hipertensión portal prehepática como una respuesta inflamatoria retroperitoneal ha sido una de las aportaciones del grupo de investigación sueco que dirige Stig Bengmark (Rozga y cols., 1985). Esta idea supone que la hipertensión venosa mesentérica es el estímulo que origina una respuesta inflamatoria regional con repercusión sistémica, en cuyo caso el estudio de los mecanismos etiopatogénicos que protagonizan este proceso inflamatorio permitiría instaurar un tratamiento eficaz. Si la hipertensión portal prehepática constituye una respuesta inflamatoria regional en el modelo experimental que se presenta, y a los 45 días de evolución, los hallazgos patológicos representarían su consecuencia. Entre las alteraciones patológicas macroscópicas de la hipertensión portal destacan la existencia de circulación colateral portosistémica y de esplenomegalia.

La circulación colateral portosistémica demuestra la existencia de hipertensión portal. En la clínica humana las colaterales portosistémicas se consideran divididas en cuatro grupos: el primero comprende las colaterales que se desarrollan en el cardias gástrico, las cuales unen o anastomosan la vena gástrica izquierda y las venas gástricas cortas, del sistema portal, con las venas intercostales, diafragmático-esofágicas y ácigos menor del sistema cava. Estas colaterales causan las varices submucosas del tercio inferior del esófago y de la porción superior del estómago. En este grupo también se incluyen las anastomosis entre la vena hemorroidal superior y las venas hemorroidales media e inferior del sistema cava, que causan varices rectales. En el segundo grupo se consideran las venas paraumbilicales. En el tercer grupo se incluyen las áreas donde los órganos abdominales contactan de forma natural o patológica (adherencias) con el tejido retroperitoneal. Entre estas colaterales se incluyen las venas entre el hígado y el

diafragma, las venas del ligamento esplenorrenal y el epiplon, las venas lumbares y las venas que se forman entre las vísceras abdominales y epiplon mayor con las cicatrices post-laparotomía. Por ultimo, el cuarto grupo lo comprenden las venas que conducen la sangre portal a la vena renal izquierda, ya directamente o bien a través de las venas diafragmática, pancreática, suprarrenal izquierda o gástricas (Sherlock, 1989).

En la rata la hipertensión portal por anillo ameroide causa dos tipos principales de circulación colateral portosistémica: las denominadas esplenorrenal y periesofágica. La primera se instaura con precocidad y la segunda es más tardía (Canty y cols., 1980). Este tipo de evolución en el desarrollo de la circulación colateral portosistémica también se ha demostrado en el trasplante heterotópico parcial vascularizado con flujo portal en la rata. A los 60 días del trasplante se demuestra la existencia de circulación colateral portosistémica esplenorrenal y a los 90 días del postoperatorio se asocia el tipo de circulación colateral portosistémica paraesofágica (Lorente y cols., 1990). En el trasplante heterotópico parcial de hígado el desarrollo de la circulación colateral se correlaciona con el grado de atrofia del injerto, que es máximo a los 90 días del postoperatorio. Según se atrofia el injerto la sangre del sistema portal no solo se deriva a la circulación sistémica por las colaterales portosistémicas esplenorrenales y paraesofágicas, sino que también llega a la vena cava inferior a través del hígado propio del receptor, mediante la circulación colateral portohepática que se desarrolla, la cual permite su revascularización y por lo tanto la instauración progresiva de una competencia funcional con el injerto que se atrofia (Lorente, 1987). En este caso la hipertensión portal es causada por la resistencia al flujo portal que produce el injerto, ya por su reducido volumen (30% del peso hepático) o por la patología biliar secundaria a la lesión durante el periodo de preservación hipotérmica o a la isquemia arterial, ya que el injerto tan solo recibía flujo portal. Así mismo en el trasplante ortotópico de hígado en la rata se ha descrito la existencia de circulación colateral portosistémica esplenorrenal a

pesar de que no existe reducción del parénquima hepático, ni isquemia arterial, puesto que el injerto recibe tanto flujo portal como arterial. Ya que tampoco se ha demostrado la existencia de patología biliar, los autores consideran que la hipertensión portal es secundaria a la estenosis de la anastomosis portal, ya que se utiliza en su realización la técnica del cuff. Esta técnica consiste en la colocación de un cuff en la vena porta del injerto que posteriormente se anastomosa con la vena porta del receptor, por lo tanto existirían dos causas de hipertensión portal, la primera constituida por la colocación del cuff en la vena porta donante, esto es, contra corriente, y la segunda, según los autores por utilizar un cuff de pequeño calibre respecto del correspondiente a la vena porta (Imamura y cols., 1997). Respecto de la primera causa, no está demostrado que el cuff contracorriente suponga una gran resistencia al flujo, ya que ha sido utilizado por nuestro grupo (Lorente y cols., 1990) en el trasplante heterotópico parcial de hígado sin que se demostrasen alteraciones evolutivas ni del injerto ni del desarrollo de circulación colateral portosistémica respecto de otra serie de trasplantes en que el cuff fue colocado en la vena porta del receptor, osea en el sentido del flujo portal. En la actualidad se desconoce cual es la etiología de la hipertensión portal post-trasplante ortotópico de hígado en la rata, aunque es evidente que supone una complicación postoperatoria que desvirtúa los estudios que se realicen en este modelo experimental, porque la existencia de circulación colateral portosistémica post-trasplante reduce el funcionalismo del injerto por causas ajenas a su posible lesión por preservación hipotérmica o rechazo.

El desarrollo de hipertensión portal logrado en el presente trabajo con la triple ligadura-estenosis de la vena porta, es similar al obtenido durante la práctica del trasplante ortotópico de hígado en la rata mediante la técnica descrita por Kamada y Calne en 1979 con la modificación consistente en el uso de cuffs, obtenidos de tubos de polietileno (Imamura y cols., 1997).



En éste modelo experimental se utiliza un cuff de 1,42 mm para la ejecución de la anastomosis de la vena porta, lo que se acompaña invariablemente del desarrollo de hipertensión portal con circulación colateral portosistémica, a pesar de que la estenosis de la vena porta producida por el cuff es bastante moderada en el momento de la cirugía. Es posible que la estenosis producida aumente su importancia hemodinámica relativa con el crecimiento del animal o bien que, aunque moderada, la estenosis sea lo suficientemente intensa como para desarrollar un efecto de “ligadura parcial de la vena porta” con hipertensión portal secundaria e importante shunt portosistémico. No se producen estas alteraciones en la circulación portal en el mismo modelo experimental si se anastomosa la vena porta por sutura manual (Imamura y cols., 1997).

El desarrollo de la circulación colateral portosistémica de tipo paraesofágico, en ratas con hipertensión portal se asocia con la producción de gastropatía hipertensiva portal (Tarnawski y cols., 1988). Esta lesión gástrica también es propia de pacientes con hipertensión portal y puede ser causa de hemorragia gastrointestinal (D’Amico y cols., 1990). En las ratas con hipertensión portal prehepática por ligadura estenosante de la porta se demuestra a los dos días de la intervención que disminuye el flujo sanguíneo gástrico y los vasos gástricos se distienden, reduciéndose el espesor de su pared. Sin embargo, a los cuatro días de evolución postoperatoria aumenta el flujo sanguíneo gástrico y los vasos del estomago reducen su luz así como aumenta el grosor de su pared. Por ultimo, a los quince días post-estenosis de la porta estos vasos presentan el mayor grado de dilatación, asociado a disminución del espesor parietal, lo que les asemeja a los descritos en la gastropatía hipertensiva portal humana (Albillos y cols., 1992). En esta fase evolutiva, los vasos gástricos responden al aumento del flujo sanguíneo con la relajación y por el contrario, la disminución del flujo sanguíneo causa su constricción. Ambos efectos del flujo sanguíneo en estos vasos se consideran mediados por el endotelio (Miller y cols., 1986). Por el estudio de las alteraciones vasculares

gástricas que acontecen post-estenosis portal se considera que durante los dos primeros días del postoperatorio existe una circulación gástrica hipodinámica que cambia en el tercer día transformándose en hiperdinámica (Albillos y cols., 1992). La precocidad con que se instaura la gastropatía hipertensiva en ratas con hipertensión portal, permite sospechar que el desarrollo de la circulación colateral paraesofágica también ha de ser precoz, y quizá simultáneo al propio de la gastropatía, aunque no ha sido estudiado con tal minuciosidad. Sin embargo, sí se ha establecido una relación entre el desarrollo de las circulaciones colaterales de tipo paraesofágico y esplenorrenal, ya que si se evita la producción de la última, por devascularización renal izquierda, se establece una sola vía de derivación portosistémica o paraesofágica, así como a través de las venas submucosas esofágicas, lo que a su vez permite conseguir un modelo de varices esofágicas en la rata (Tanoue y cols., 1991).

Es de interés destacar que la evolución en el desarrollo de las circulaciones colaterales esplenorrenal y paraesofágica en las ratas con triple ligadura estenosante sobre guía se asemeja al descrito en la hipertensión portal con anillo ameroide (Canty y cols., 1980). La utilización de un anillo ameroide permite una obstrucción portal progresiva y completa, ya que estos anillos están formados por un derivado higroscópico de caseína engastado en un anillo inextensible de acero. Cuando el agua penetra en la caseína disminuye la luz del vaso, lográndose la oclusión completa portal a los 6 días del postoperatorio. Para lograr un mayor grado de hipertensión portal Canty y cols., (1980) asocian la ligadura de los linfáticos hepáticos simultáneamente a la colocación del anillo. Mediante esta asociación se logra mantener valores de 240 mm de H<sub>2</sub>O de presión venosa portal hasta las 8 semanas del postoperatorio, aunque con posterioridad la presión portal desciende hasta alcanzar valores próximos a la normalidad. A los siete días de colocar el anillo ameroide ya se demuestran vasos colaterales portoportales o portohepáticos que causan la revascularización portal del hígado. También se originan

vasos colaterales portosistémicos de tipo esplenorrenal y paraesofágico. Los primeros se detectan desde la primera semana hasta el primer mes del postoperatorio, en tanto que los vasos paraesofágicos no se constatan hasta la segunda semana de evolución y aumentan de calibre coincidiendo con la disminución del calibre de las colaterales esplenorreñales. Por el contrario en el trasplante heterotópico de hígado hasta los 60 días de la intervención no se constata la existencia de circulación esplenorrenal, en tanto que las colaterales paraesofágicas no se forman hasta los 90 días del postoperatorio (Lorente y cols., 1990).

El estudio con microscopio operatorio de la circulación colateral esplenorrenal en las ratas con hipertensión portal permite observar su distribución retroperitoneal, la cual no es homogénea. A los 45 días de evolución se observan una o varias venas retroperitoneales que desde el páncreas se dirigen en sentido transversal hacia la vena suprahepática, la cual está dilatada y a su vez drena en la vena renal izquierda. En otros casos existen discretos acúmulos vasculares de apariencia arterial en la vecindad de dichas venas retroperitoneales, pero sin establecer contacto con ellas. Por último, la colateral portosistémica se extiende desde el espacio retroperitoneal peripancreático en sentido ascendente, se anastomosa con la vena frénica izquierda y desciende para drenar en la vena suprarrenal izquierda. La diferente morfología de la circulación colateral esplenorrenal es curioso que no sea indicada en publicaciones anteriores por otros autores. Así mismo, si se desconoce esta diversidad en su distribución retroperitoneal es posible que no se pueda identificar su existencia y por lo tanto la valoración de su existencia o inexistencia no sería correcta.

Respecto de la esplenomegalia, es otra de las consecuencias constantes de la hipertensión portal en la rata. El aumento del peso esplénico es progresivo en los días 1, 15 y 45 de la evolución postoperatoria (FIGURA 36), lo que a su vez representa un

signo de la propia evolución de la hipertensión portal. El aumento progresivo del peso esplénico se asocia a la disminución del peso hepático ya que el índice peso hepático / peso esplénico es constante a lo largo del periodo estudiado (FIGURA 38). La constante disminución de este índice en los estadios evolutivos en que ha sido determinado podría ser utilizado como parámetro demostrativo de la existencia de hipertensión portal prehepática. La esplenomegalia se ha intentado correlacionar con otras complicaciones de la hipertensión portal. Así, se ha propuesto que el tamaño del bazo se relacionaría con el tamaño de las varices esofágicas en la clínica humana, sin embargo Sheth y cols. han demostrado que no existe tal correlación (Sheht y cols., 1996), aunque si es posible que el grado de la esplenomegalia pueda servir para establecer el diagnóstico etiológico de la hipertensión portal. En ratas con hipertensión portal por ligadura estenosante simple de la vena porta se demuestra a las cuatro semanas de la intervención que la esplenomegalia se asocia a disminución de la hemoglobina y trombocitopenia, y en los centros germinales de la pulpa esplénica se constata fagocitosis (Rozga y cols., 1985). Estas alteraciones propias del hiperesplenismo secundario se relacionan más con la hiperplasia reticuloendotelial que con la hipertensión portal, como lo demuestra su irreversibilidad cuando se disminuye la presión portal por anastomosis porto-cava. En el presente modelo experimental la esplenomegalia se asocia a la presencia de adenopatías inflamatorias mesentéricas. Esta respuesta inflamatoria de los ganglios linfáticos mesentéricos se podría atribuir a la translocación bacteriana intestinal, inducida por la hipertensión portal. En particular, las alteraciones hemodinámicas esplácnicas que son características de la hipertensión portal en la rata, como la existencia de vasodilatación esplácnica que causa hiperemia intestinal (Bomzon y cols., 1987), podrían alterar la permeabilidad de la barrera epitelial, favoreciendo la translocación de las bacterias intestinales y sus toxinas a la circulación linfática mesentérica (Reynolds y cols., 1996; Shanahau y cols., 1997). En tanto que órganos linfáticos secundarios, los ganglios linfáticos mesentéricos y el bazo, con su aumento de tamaño y los signos que presentan

de inflamación inespecífica reflejarían la presencia de una respuesta inflamatoria abdominal secundaria a hipertensión portal prehepática en la rata.

Las alteraciones hemodinámicas esplánicas, en las ratas con hipertensión portal prehepática, se asocian con alteraciones hemodinámicas sistémicas, así la circulación hiperdinámica intestinal (Blanchet y cols., 1982) cursa con disminución de la reactividad muscular lisa vascular, que es causa de vasodilatación arterial e hipotensión arterial sistémica (Bomzon y cols., 1987). Esta interrelación entre ambas circulaciones se atribuye a múltiples mecanismos fisiopatológicos comunes. Respecto de la hipotensión arterial que acompaña a la hipertensión portal se ha demostrado que cursa con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, del sistema nervioso simpático, así como con aumento de la concentración plasmática de hormona antidiurética, que son tres poderosos factores vasoconstrictores. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el que se produce la hipotensión arterial sistémica a pesar del aumento de la liberación de vasoconstrictores endógenos (Kiel y cols., 1985). Esta respuesta vasodilatadora sistémica (Battarbee y cols., 1990) se ha propuesto que constituye el resultado de una falta de sensibilidad vascular a dichos vasoconstrictores (Pizcueta y cols., 1990), aunque también coexiste un aumento de la sensibilidad vascular a mediadores que inducen vasodilatación. En esencia la vasodilatación sistémica se considera en la actualidad de origen multifactorial. Entre los factores que han sido implicados destacan los ácidos biliares, bradiquinina, sustancia P, prostaciclina, péptido natriurético atrial y glucagón. En particular glucagón aumenta en la hipertensión portal (Pizcueta y cols., 1991) y reduce la sensibilidad vascular a noradrenalina (Pizcueta y cols., 1990) y vasopresina (Mesh y cols., 1991). El incremento de glucagón puede ser causado por colecistoquinina, gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), sustancia P, neurotensina y péptido inhibidor gástrico (GIP), pero también por insulina, una hormona que en el presente modelo experimental de hipertensión portal presenta discreto aumento plasmático.

Otra hormona entre las estudiadas que también aumenta la secreción de glucagón es cortisol. Los mecanismos que controlan la liberación de glucagón son diferentes a los que controlan la liberación de insulina. La estimulación de la secreción de glucagón se produce por activación de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, en tanto que la activación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos inhibe la liberación de glucagón. Al contrario que las células  $\beta$ , las células  $\alpha$  de los islotes pancreáticos poseen mayor densidad de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos que  $\beta$ -adrenérgicos por lo que el incremento de las concentraciones de noradrenalina o adrenalina incrementan, más que reducen, la secreción de glucagón. La hiperactividad simpática propia de la hipertensión portal se ha propuesto como uno de los factores que aumentan la secreción de glucagón, sin embargo glucagón parece ser tan solo responsable del 30% de la vasodilatación arterial asociada a la hipertensión portal (Benoit y cols., 1986).

Los factores relajantes derivados del endotelio también son causa de vasodilatación y se ha propuesto que pueden colaborar a la vasodilatación esplácnica y sistémica propias de la hipertensión portal. Así NO se ha demostrado que está implicado en la deficitaria respuesta vascular a factores vasoconstrictores en ratas con hipertensión portal. En estos animales disminuye la respuesta vascular a metoxamina, un agonista de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. En esta anómala respuesta vascular a metoxamina está en parte implicado NO (Lee y cols., 1992). Así mismo, en vasos mesentéricos de ratas con estenosis portal perfundidos *in vitro*, se ha demostrado una disminución de la respuesta a noradrenalina, arginina-vasopresina y cloruro potásico mediada por la liberación local de NO (Sieber y cols., 1992).

La respuesta vascular patológica de las ratas con estenosis portal, así como las alteraciones hemodinámicas han podido ser parcialmente corregidas por inhibición de NO sintetasa (NOS) con inhibidores NOS específicos (Sieber y cols., 1992), lo que

sugiere que el aumento de la producción de NO es un importante modulador de la reducida resistencia vascular generalizada. La causa del aumento de producción de NO en animales con hipertensión portal se desconoce. Aunque se han propuesto varias teorías, como por ejemplo el aumento de la presión mecánica o la endotoxemia, no se ha podido demostrar su influencia en estos animales. Sin embargo, las ratas con estenosis portal no suelen sufrir disfunción hepática, en tanto que los enfermos con hipertensión portal suelen padecer insuficiencia hepática de diferente grado. Se explicaría así que en ratas con estenosis portal no se haya podido demostrar que la endotoxemia induzca NOS en tanto que en pacientes cirróticos aumenta la producción de NO por neutrófilos y monocitos (Laffi y cols., 1995). Sin embargo, en ratas con hipertensión portal prehepática los vasos que sufren hipertensión presentan aumento de la actividad NOS endotelial dependiente de calcio y aumento de la expresión endotelial de proteína-Gi (proteínas reguladoras nucleótido guanina) que a su vez sería un importante mecanismo productor de la exagerada respuesta vasodilatadora dependiente de NO (Hou y cols., 1997). Por lo tanto, el incremento de la producción de NO es un importante factor implicado en la circulación hipercinética que padecen los animales con hipertensión portal por ligadura simple estenosante de la porta, aunque la etiología de esta hiperproducción de NO es desconocida. En el modelo de hipertensión portal prehepática por triple ligadura estenosante portal, el aumento de la concentración plasmática de NO podría tener además un origen inflamatorio asociado al correspondiente del incremento de la presión sobre el endotelio. Los estudios realizados *in vitro* han de ser contrastados con estudios *in vivo* para comprender en su conjunto los mecanismos fisiopatológicos implicados. Así, el incremento de las concentraciones plasmáticas de NO pueden corresponder a un origen extraendotelial, por ejemplo las células inflamatorias como neutrófilos, monocitos y macrófagos. Se establece así una diferencia quizá complementaria, entre la producción de NO por el endotelio y por las células extraendoteliales. La célula endotelial libera NO que activa ATPasa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  y produce

hiperpolarización transitoria de la célula muscular lisa. Se considera que éste es el mecanismo que media la vasodilatación flujo-dependiente o inducida por el estrés mecánico (Davies y cols., 1995). La célula endotelial no solo secreta NO en el subendotelio y hacia las células musculares lisas, sino que parte del NO se libera en la luz vascular. En situaciones fisiológicas el NO liberado es neutralizado por la oxihemoglobina de los eritrocitos pero actúa inhibiendo la adhesión de plaquetas y neutrófilos al endotelio. Esta función disminuye si existe un proceso inflamatorio, lo que quizá ocurre en este nuevo modelo de hipertensión portal prehepática, en cuyo caso la activación de neutrófilos, monocitos y macrófagos por  $\text{TNF}\alpha$ , constituirían fuentes de producción y liberación de NO, no solo local sino también sistémico (Botha y cols., 1995).

$\text{TNF}\alpha$ , considerada una citoquina proinflamatoria, se libera en la fase precoz de la respuesta sistémica a estímulos inflamatorios e induce la producción y liberación posterior por fagocitos de NO, peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y radicales superóxido, los cuales a su vez potencian la producción de citoquinas (Grimble, 1996). La inducción de hipotensión arterial por  $\text{TNF}\alpha$  es una acción de esta citoquina, en la que actúa sinérgicamente con IL-1 y que de forma parcial puede ser mediada por la producción de NO (Kilbourn y cols., 1990). Otros mediadores de las alteraciones hemodinámicas que produce  $\text{TNF}\alpha$  pueden ser eicosanoides y PAF.  $\text{TNF}\alpha$  e IL-1 han sido implicados en la producción de shock irreversible. Ambas citoquinas se liberan por monocitos expuestos a endotoxina *in vitro* y en pacientes con sepsis se detectan elevadas concentraciones plasmáticas. Sin embargo la activación de estas citoquinas puede ser local, tras su liberación por monocitos, o sistémica, una vez que se liberan en la circulación sanguínea. En este último caso las citoquinas pueden unirse a proteínas transportadoras y receptores extracelulares que pueden aumentar su vida media ya que evitan su degradación por proteasas (Ognibene, 1997).



Por lo tanto es difícil extrapolar las alteraciones cardiovasculares causadas por  $\text{TNF}\alpha$  fundamentándose en sus concentraciones plasmáticas, aunque sí se puede considerar la hipótesis de que en las ratas con hipertensión portal prehepática sus elevadas concentraciones plasmáticas podrían contribuir a la hipotensión arterial sistémica, en este caso mediada por NO.

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal por la hipotensión arterial representa un componente de la respuesta general al estrés, cuyas consecuencias pueden ser variables. En las ratas con hipertensión portal prehepática las elevadas concentraciones plasmáticas de corticosterona a los 45 días de evolución postoperatoria podrían reflejar la persistente activación del citado eje, por la existencia de hipotensión arterial. Los glucocorticoides participan indirectamente en el control de la producción de citoquinas, y a su vez IL-1 y  $\text{TNF}\alpha$  ejercen una compleja acción en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, durante la respuesta de fase aguda que induce el estrés de variada etiología (Mandrup-Poulsen y cols., 1995). En particular  $\text{TNF}\alpha$  plasmático puede llegar al hipotálamo a través del *organum vasculosum* y estimular la liberación de factor liberador de corticotropina (CRF) (Imura y cols., 1994).  $\text{TNF}\alpha$  también puede inducir liberación de ACTH y por acción directa en la glándula suprarrenal estimula la secreción de glucocorticoides. Estas acciones de  $\text{TNF}\alpha$  podrían establecer una relación entre las alteraciones hemodinámicas que acontecen en las ratas con hipertensión portal prehepática y el incremento plasmático de la concentración de corticosterona, ya que durante la respuesta de fase aguda en humanos y animales es característica la elevación plasmática de las concentraciones de ACTH y glucocorticoides (Mandrup-Poulsen y cols., 1995). En las ratas con hipertensión portal, a los 45 días de postoperatorio se podría considerar que persiste la respuesta de fase aguda, inducida entre otros factores por  $\text{TNF}\alpha$ . En esta interrelación immuno-endocrina también se podría implicar prolactina. Sin embargo, los resultados obtenidos al determinar las

concentraciones plasmáticas de prolactina en este nuevo modelo de hipertensión portal prehepática, no son concluyentes. Se ha demostrado que  $\text{TNF}\alpha$  posee efectos estimulante e inhibidor de prolactina. Sin embargo, en roedores  $\text{TNF}\alpha$  tiene escaso efecto en las concentraciones plasmáticas de esta hormona. En general, se considera que las citoquinas proinflamatorias ejercen una acción inhibidora de prolactina (Scarborough, 1990). En los animales con hipertensión portal el incremento plasmático de prolactina podría tener varios significados, ya que esta hormona media múltiples efectos biológicos, pero se debe destacar que disminuye la sensibilidad de ovario y testículo a gonadotropinas y posee efecto inmunomodulador (Reber, 1993). Varias acciones se podrían relacionar ya que la disminución resultante de estrógenos y testosterona puede estimular la inmunidad celular. Prolactina favorece la producción de anticuerpos y estimula las funciones de los macrófagos. Sin embargo, durante la respuesta de fase aguda se ha descrito la existencia de hipoprolactinemia que produce disminución de la secreción de  $\text{IFN-}\gamma$  por linfocitos T, por lo que se supone que es un mecanismo regulador de la respuesta inmunológica durante la inflamación (Mandrup-Poulsen y cols., 1995). Sin embargo, en ratas con hipertensión portal su incremento plasmático a los 45 días de postoperatorio podría estar implicado en la retención de sodio y agua secundaria a la hipotensión arterial sistémica (Ohno y cols., 1993).

La circulación hiperdinámica que causa la hipertensión portal prehepática e intrahepática (Vorobioff y cols., 1984) es regulada por la vasodilatación esplácnica y la función vasomotora de la circulación colateral portosistémica (Benoit y cols., 1985). La reducción del flujo venoso esplácnico por bloqueantes de receptores adrenérgicos  $\beta$  y vasopresina disminuye la presión portal. A su vez esta reducción de la presión portal se asocia al aumento de la resistencia al flujo sanguíneo en las colaterales portosistémicas (Kaumann y cols., 1988). También la resistencia de la circulación colateral portosistémica varía según las modificaciones de la volemia (Koshy y cols., 1990). En

ratas con obstrucción completa de la porta efectuada en dos tiempos, se ha comprobado que la hipovolemia causa venoconstricción esplácnica, en tanto que la hipervolemia produce venodilatación esplácnica. En este modelo experimental, todo el flujo portal se deriva a la circulación sistémica por las colaterales esplenorrenal y paraesofágica principalmente, por lo que las variaciones del flujo sanguíneo a su través reflejan con bastante precisión el grado de resistencia que ofrecen. Si se provoca hemorragia a estos animales se produce aumento de la resistencia vascular de las colaterales portosistémicas. Este efecto sería beneficioso en el caso de hemorragia por varices esofágicas o gástricas. El aumento de la resistencia vascular de las colaterales portosistémicas en ratas con hipertensión portal prehepática ha sido atribuido a mecanismos pasivos y activos. En el primer caso, la propia disminución del flujo sanguíneo causada por la hipovolemia induciría el colapso vascular venoso. En el segundo caso mediarían ya reflejos nerviosos y sustancias vasoactivas endógenas (Koshy y cols., 1990). La circulación hiperdinámica también ha sido relacionada con la retención de sodio, una alteración que ha sido mejor estudiada en la cirrosis, aunque en este caso coexiste desestructuración de la arquitectura hepática e insuficiencia hepática (Albillos y cols., 1992), por lo que se atribuye a insuficiencia hepática en vez de a la vasodilatación esplácnica. Por el contrario, en la hipertensión portal prehepática, la circulación hiperdinámica se atribuye más a la vasodilatación esplácnica que a la disfunción hepática. Sin embargo, tanto en la cirrosis como en la hipertensión portal prehepática, además de la disminución de las resistencias vasculares periféricas, se desarrollan shunts arteriovenosos y se produce hipoxia en diferentes lechos vasculares de la economía (Fernández-Rodríguez y cols., 1993). Además en la hipertensión portal prehepática no solo se producen cambios hemodinámicos sino que también se ha demostrado la existencia de alteraciones de la función hepática, sobre todo en fases evolutivas precoces (Ohno y cols., 1993), por lo que los múltiples factores que inciden en la cirrosis podrían presentarse en este modelo

experimental, en cuyo caso la disfunción hepática y la hipoxia tisular contribuirían en la patogenia de las alteraciones hemodinámicas.

En modelos experimentales de HTP prehepática se ha demostrado la existencia de una alteración del sistema Proteína G / Adenilciclase / cAMP, uno de los mecanismos bioquímicos fundamentales en la regulación del tono y la reactividad vascular. En la HTP el incremento de la concentración de vasodilatadores endógenos, en particular PGI<sub>2</sub>, glucagón, NO y catecolaminas comporta un descenso de las resistencias vasculares con hipotensión arterial y una disminución de la respuesta vascular a vasoconstrictores, lo cual refleja una alteración en la transducción de señales intracelulares. cAMP actúa como segundo mensajero de PGI<sub>2</sub> y glucagón pero, además posiblemente ejerce por sí mismo una respuesta vasodilatadora que acontece fundamentalmente durante el postoperatorio precoz. Por lo tanto, éste vasodilatador endógeno circulante, generado por la acción de adenilciclase y controlado por las proteínas reguladoras nucleótido-guanina (Proteínas G) (Cahill y cols., 1994), estaría implicado en la inhibición de la respuesta vasoconstrictora esplácnica que ocurre durante la primera fase evolutiva de la HTP, como se demuestra en los animales pertenecientes a la **Serie II**, sacrificados a las 24 horas del postoperatorio (TABLA XI, FIGURA 45). Estos hallazgos son similares a los descritos por Huang y cols., (1996), que demuestran un aumento en las concentraciones de cAMP, asociado a una disminución en la concentración de Ca<sup>2+</sup> en las ratas con ligadura parcial de la vena porta a los catorce días del postoperatorio (Huang y cols., 1996).

La disminución de la reactividad vascular esplácnica que se produce en HTP prehepática se ha comprobado que no es secundaria a un descenso en el número o en la afinidad de los receptores sino que ésta alteración tiene su origen a nivel post-receptor, ésto es, en la pared de la vena porta (Huang y cols., 1996). En éste caso la alteración de

la activación de un mensajero intracelular, como es cAMP, ejercería un efecto autocrino y / o paracrino. El aumento de las concentraciones séricas de cAMP demostrado por nosotros causaría su acción, además de a nivel local o regional, a nivel general o endocrino, si bien el origen de las concentraciones aumentadas de cAMP no se conoce puesto que se han demostrado también en plaquetas y en arterias de ratas con HTP y de pacientes cirróticos (Huang y cols., 1996).

En HTP es común el incremento en los niveles de  $\text{PGI}_2$  y / o glucagón. Yá que el segundo mensajero de ambos vasodilatadores es cAMP, éstas sustancias estarían relacionadas con el aumento en el contenido vascular de cAMP observado en animales con HTP (Huang y cols., 1996). Tanto el incremento esplácnico y portal de sustancias vasodilatadoras (glucagón,  $\text{PGI}_2$  y ácidos biliares), como la disminución de la respuesta de la arteria mesentérica superior a vasoconstrictores endógenos (angiotensina II, noradrenalina y vasopresina) contribuyen a la vasodilatación intestinal asociada a la HTP crónica, independientemente de las variaciones de la homeostasis cardiovascular sistémica. Es posible que los cambios en la respuesta vascular a hormonas vasoconstrictoras sea regional y se produzca en respuesta a niveles localmente elevados, en un lecho vascular específico, de vasodilatadores endógenos, así como a la correspondiente alteración de los mecanismos de transducción de señales intracelulares (Cahill y cols., 1996).

Adenosina, un nucleósido endógeno derivado del catabolismo intracelular de ATP, media la hiperemia esplácnica en la cirrosis y la hipertensión portal prehepática, aunque no es responsable de la retención renal de sodio (Murakami y cols., 1996). En ratas con hipertensión portal prehepática por ligadura portal, a las 24 horas de la intervención se produce vasodilatación periférica que causa hipotensión arterial y retención de sodio. Entre el primer y séptimo día de evolución, la vasodilatación periférica se sigue del

incremento del volumen plasmático (Colombato y cols., 1992). La retención de agua y sodio podría explicar que la disminución de peso corporal propio de la insuficiencia hepática, no sea ostensible en estos animales. En la actualidad se desconoce cual es el mecanismo por el que se produce retención tubular renal de sodio en las ratas con ligadura estenosante de la vena porta, aunque se sospecha que puede estar relacionado con una disminución de la función hepática (Ohno y cols., 1993).

En la producción de las alteraciones hemodinámicas y metabólicas que se han descrito en la hipertensión portal prehepática en la rata, podría influir la disminución de  $T_3$  y  $T_4$ , quizá secundaria a la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Esta inhibición puede ser producida por  $TNF\alpha$  que en el hipotálamo disminuye la síntesis y liberación de hormona liberadora de tirotropina (TRH). En la respuesta de fase aguda la disminución de hormona estimulante del tiroides (TSH) se considera secundaria a la inhibición de TRH (Bernton y cols., 1987; Mandrup-Poulsen y cols., 1996). Las células del tiroides también expresan múltiples citoquinas y receptores de citoquinas entre ellas  $TNF$  y  $TNF-R$ , lo que indica que las citoquinas ejercen la regulación autocrina de la función tiroidea. Así,  $TNF$  reduce la expresión de receptores para TSH (Wolf y cols., 1994). Por lo tanto,  $TNF$  tiene un efecto inhibitor sobre el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, cuya consecuencia sería la disminución de las concentraciones plasmáticas de  $T_3$  y  $T_4$ . La respuesta general a la agresión en traumatismos, quemaduras, o cirugía mayor, también cursa con alteración de la conversión periférica de  $T_4$  en  $T_3$ , lo que a su vez produce disminución de las concentraciones circulantes tanto de  $T_3$  libre como total (Aun y cols., 1983). Esta acción es en parte mediada por cortisol, que también convierte  $T_4$  en la molécula biológicamente inactiva  $rT_3$  (reverse  $T_3$ ). Se ha propuesto que en esta respuesta sistémica al estrés post-traumático aunque las concentraciones plasmáticas de  $T_3$  total y libre son bajas, la secreción de TSH no aumenta, quizá por el efecto inhibitor de citoquinas

proinflamatorias en el hipotálamo que reduce la síntesis y liberación de TRH, así como la rápida conversión de  $T_4$  en  $T_3$  en las células tireotrópicas de la hipófisis anterior. En este caso  $T_4$  y  $T_3$  se constituyen en inhibidores equipotentes de la secreción de TSH tras la agresión (Charters y cols., 1969). A su vez la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo reduciría la actividad del sistema nervioso simpático (Sterling, 1979).

Otros efectos endocrinos del aumento de  $TNF\alpha$  son la hiperinsulinemia y la hiperglucagonemia. La hiperinsulinemia suele asociarse en la respuesta de fase aguda con resistencia periférica a la insulina, e induce hiperglucemia de estrés. Sin embargo, aunque a bajas concentraciones las citoquinas proinflamatorias tienden a estimular la secreción de insulina, a elevadas concentraciones no solo inhiben su secreción sino que incluso pueden causar destrucción de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos (Mandrup-Poulsen y cols., 1987). Las células  $\alpha$  pancreáticas suelen ser más resistentes que las células  $\beta$  a la acción de citoquinas, en particular IL-1 y  $TNF\alpha$ , aunque a concentraciones elevadas se ha descrito que producen aumento de las concentraciones plasmáticas de glucagón. Este efecto es el que ha sido descrito en pacientes con inflamación, infección o endotoxemia (Mandrup-Poulsen y cols., 1996).

La circulación hiperdinámica con disminución de la resistencia vascular periférica e hiperactividad simpática periférica se ha descrito también en la insuficiencia hepática crónica (Ring-Larsen y cols., 1982) y en ratas con anastomosis portocava término-lateral (Lorente, 1983). En este último caso, la derivación portosistémica se asocia al aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico, ambos metabolitos de dopamina, así como al incremento de los metabolitos plasmáticos de noradrenalina, dihidroxifeniletilenglicol y ácido vanilmandélico, durante los primeros 30 días de postoperatorio (Lopez-Sanchez y cols., 1984). La coexistencia de circulación

hiperdinámica en los modelos experimentales de hipertensión portal prehepática (hipertensión venosa esplácnica) y de anastomosis porto-cava término-lateral (hipotensión venosa esplácnica) es llamativa ya que con independencia del grado de insuficiencia hepática que en ambos casos crea la derivación de sangre portal a la circulación sistémica, el estímulo a que se somete la circulación venosa esplácnica (hipertensión / hipotensión) tiene distinto sentido. En ambos casos, el potente efecto activador del sistema nervioso simpático se efectúa por mecanismos no bien conocidos.

En la insuficiencia hepática humana y experimental se ha descrito una alteración de la función cardíaca con disminución de la respuesta contráctil al incremento de la volemia, así como disminución de las respuestas cronotrópica e inotrópica por activación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos (Lee y cols., 1990; Battarbee y cols., 1992). En ratas con estenosis de la vena porta también se ha demostrado la alteración en el acoplamiento de receptores adrenérgicos  $\beta$  - adenilciclase, con alteración de la transducción que causa disminución de la respuesta contráctil del miocardio. Se ha sugerido que los cambios hemodinámicos y la alteración de la función cardíaca podrían ser mediados por endotoxinas y citoquinas, que a su vez causan la expresión de iNOS en el miocardio, con aumento de la producción de NO, disminución de la fuerza contráctil y reducida respuesta por estimulación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos (Zavec y cols., 1995). Este hipotético mecanismo de producción de las alteraciones cardiovasculares en ratas con hipertensión portal, de nuevo implica la existencia de un aumento de la translocación bacteriana intestinal (Sorell y cols., 1993). Es posible que la endotoxemia, secundaria bien a shunt portosistémico o a insuficiencia hepática, sea un continuo estímulo para la inducción de iNOS y reduzca la contractibilidad miocárdica, así como la respuesta a agonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Otro factor que podría causar estas alteraciones en ratas con estenosis portal es el aumento de las concentraciones plasmáticas de ácidos biliares (Ohkubo y cols., 1984). Sin embargo, las catecolaminas no parecen estar implicadas ya



que sus concentraciones plasmáticas son normales o tan solo ligeramente elevadas (Lee y cols., 1986).

En la rata, la estenosis calibrada (20 G) de la vena porta no causa alteraciones histológicas del hígado, por lo que la insuficiencia hepatocelular para algunos autores no es un requisito para que se produzca disfunción cardiovascular. Sin embargo, la existencia de circulación colateral portosistémica supone un menoscabo funcional para el hígado que es privado de sustratos portales, los cuales tras su derivación a la circulación sistémica sufren recirculación y con posterioridad alcanzan el hígado, ya por vía arterial o portal. En el presente trabajo experimental la disminución del peso hepático parece constatar la existencia de insuficiencia hepática en las ratas con hipertensión portal prehepática. Por lo tanto, es posible que en estos animales se produzca insuficiencia hepática por atrofia del hígado, sin que se asocien alteraciones histológicas significativas. Similares planteamientos se han realizado respecto a las alteraciones post-shunt porto-cava en la rata, ya que entre las alteraciones metabólicas que induce el shunt se incluye la atrofia hepática por disminución del flujo sanguíneo, con disminución del glucógeno hepático, alteración del metabolismo lipídico hepático y disminución del contenido de DNA, RNA y proteínas (Lauterburg y cols., 1976; Ravelingien y cols., 1996), a pesar de que no se producen significativas alteraciones histológicas del parénquima hepático.

Las citoquinas afectan múltiples funciones metabólicas del hígado, por lo que el incremento plasmático de  $\text{TNF}\alpha$  en la hipertensión portal prehepática podría causar alteración del funcionalismo hepático. En particular, la patología inflamatoria se acompaña de cambios dramáticos de la síntesis de proteínas por el hígado (Haupt y cols., 1997). En la inflamación las citoquinas ya circulantes o producidas por el propio hígado estimulan la síntesis y secreción de un amplio espectro de proteínas, llamadas proteínas

de fase aguda (APP). El grupo de APP varía según las especies, y el incremento de su producción se asocia con la reducción de la síntesis de las proteínas de fase aguda negativa como por ejemplo albúmina (Kushner, 1982).  $\text{TNF}\alpha$ , como IL-1 e IL-6, induce la síntesis hepática de APP, aunque en cantidades y proporciones diferentes entre sí. Por ejemplo, en el ser humano IL-6 estimula la producción de proteína C reactiva, amiloide sérico A, haptoglobina,  $\alpha_1$ -antiquimiotripsina, fibrinógeno,  $\alpha_1$ -antitripsina,  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida y ceruloplasmina e inhibe la síntesis de albúmina, transferrina, fibronectina,  $\alpha$ -fetoproteína y  $\alpha_2$ -HS-glicoproteína. Sin embargo,  $\text{TNF}\alpha$  tan solo actúa en la síntesis de un espectro mas restringido de APP, en tanto que afectan principalmente la síntesis de APP negativas como albúmina, transferrina y  $\alpha$ -fetoproteína (Andus y cols., 1991). En el modelo experimental que se presenta, además, el incremento plasmático de glucocorticoides ejerce una acción permisiva y sinérgica con citoquinas en la síntesis de APP (Bauer y cols., 1986). A su vez  $\text{TNF}\alpha$  mediante el estímulo del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal controla la síntesis de cortisol (Heinrich y cols., 1990). La hiperactividad del sistema nervioso simpático y el aumento de glucocorticoides y citoquinas son causa del incremento de la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepáticas. Estos efectos metabólicos se complementan con el aumento del catabolismo proteico muscular que produce  $\text{TNF}\alpha$  ya que así se facilita el aporte de sustratos para la gluconeogénesis (Warren y cols., 1987). Las alteraciones metabólicas asociadas a la respuesta de fase aguda se considera que entre otros objetivos persiguen aportar los sustratos endógenos adecuados para las funciones del sistema inmune, como son la hematopoyesis, la síntesis de inmunoglobulinas, la fagocitosis y la proliferación de linfocitos T (Gimble, 1996).

La interacción de neurotransmisores, citoquinas y hormonas en el modelo experimental de hipertensión portal prehepática en la rata es difícil de explicar en las diferentes fases evolutivas del periodo postoperatorio, aunque sus concentraciones

plasmáticas ofrecen cierta semejanza con las que suelen ser descritas en la respuesta general a la agresión. Si se considera la hipótesis de que en este modelo experimental se instaura una respuesta inflamatoria esplácnica con repercusión sistémica, los mecanismos de producción que podrían estar implicados serían los descritos para la respuesta inflamatoria sistémica, ya de etiología infecciosa o no infecciosa. No se pretende equiparar esta respuesta al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), pero sí efectuar un estudio comparativo. El SIRS se caracteriza por presentar dos o más de las siguientes manifestaciones: temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ó  $< 36^{\circ}\text{C}$ , frecuencia cardíaca  $> 90$  latidos / min, frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones / min, recuento leucocitario  $> 12,0 \times 10^9 / \text{L}$ ,  $< 4,0 \times 10^9 / \text{L}$  ó  $> 0,10$  neutrófilos inmaduros (Bone, 1993). Aunque el estímulo inicial del SIRS pueda ser de diferente etiología, los mecanismos por los que cualquiera de los factores etiológicos descritos (traumatismo mecánico, quemadura, infección) causan este síndrome, se han integrado en tres hipótesis complementarias: la hipótesis microcirculatoria, que se fundamenta en la lesión por isquemia-revascularización, la hipótesis macrófago-citoquinas por estimulación de monocitos, macrófagos y neutrófilos con hiperproducción y liberación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y la hipótesis intestinal que postula el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal con translocación de bacterias y sus toxinas desde la luz intestinal a la circulación, tanto sanguínea como linfática (Deitch, 1992). Las tres hipótesis podrían ser aplicadas al modelo experimental de hipertensión portal prehepática en la rata para explicar las alteraciones hemodinámicas, inmunológicas y metabólicas que han sido descritas, aunque con las limitaciones que impone la especificidad de dicha patología.

La evidencia de que los mecanismos neuroendocrinos pueden influenciar los inmunológicos y viceversa se fundamenta en la capacidad que poseen las células nerviosas, inmunes y endocrinas de producir los mediadores considerados propios de los

sistemas nervioso, inmune y endocrino, esto es neurotransmisores, citoquinas y hormonas, así como de expresar sus correspondientes receptores. Así, las células nerviosas, inmunes y endocrinas pueden expresar receptores para neurotransmisores, neuropéptidos, citoquinas y hormonas; también estos mediadores coexisten en los tejidos nervioso, inmune y endocrino; y por último, los tres tipos de mediadores pueden afectar estructuras nerviosas, inmunes y endocrinas (Besedovsky y cols., 1996). Por lo tanto, el incremento plasmático de corticosterona, prolactina,  $\text{TNF}\alpha$  y NO ó la disminución de  $\text{T}_3$  y  $\text{T}_4$  en las ratas con hipertensión portal prehepática a los 45 días de evolución, pueden ejercer por mecanismo diversos múltiples efectos biológicos que afectan a los sistemas nervioso, inmune y endocrino. A su vez, estas sustancias con independencia del tipo de células de que procedan, deberían ser consideradas mediadores de diferentes funciones, ya nerviosas, inmunes o endocrinas. Sin embargo, es difícil determinar *in vivo* el sentido funcional propio de cada sustancia.

El SIRS constituye un ejemplo de la diversidad de mediadores que están implicados en la respuesta sistémica a la agresión. A los mediadores correspondientes a los sistemas nervioso, inmune y endocrino (aminas biógenas, neuropéptidos, sistema renina-angiotensina-aldosterona, interleuquinas,  $\text{TNF}\alpha$ , ACTH / glucocorticoides, insulina / glucagón, GABA, opioides, GHRH / GH, factor de crecimiento similar a insulina o IGF-1, moléculas de adhesión ELAM, ICAM, VCAM) se asocia la activación de las cascadas plasmáticas de la coagulación, fibrinólisis, complemento y calicreina-quinina ( $\text{C}_{3a}$ ,  $\text{C}_{5a}$ , tromboplastina, trombomodulina, quininas) y otros mediadores inespecíficos (eicosanoides, radicales de oxígeno, NO, peroxinitritos) (Ghosh y cols., 1993; Beal y cols., 1994; Gibson y cols., 1997).

En el SIRS se ha descrito la existencia de una respuesta vasomotora hiperdinámica, con extravasación de líquido, diapedesis de leucocitos, trombosis, hipermetabolismo y

catabolismo que en mayor o menor grado colaboran a la disfunción orgánica y por último al fracaso orgánico múltiple (Roumen y cols., 1995; Grimble, 1996). Estas alteraciones son propias tanto del SIRS no infeccioso (post-traumático) como infeccioso, aunque en este último caso el principal factor etiopatogénico conocido es LPS (lipopolisacárido).

Con el objeto de establecer una relación evolutiva entre los mediadores implicados en la respuesta inflamatoria aguda y las manifestaciones clínicas, nuestro grupo ha propuesto que en la respuesta inflamatoria aguda, en particular causada por energía mecánica, se produce una secuencial expresión de funciones que de manera predominante corresponde a los sistemas nervioso, inmune y endocrino (Aller y cols., 1996). Este tipo de energía puede estimular el endotelio que por su situación estratégica posee una importante misión en la regulación del sistema vascular, ya que es capaz de integrar señales mecánicas y bioquímicas, así como de responder a ellas mediante la liberación de sustancias vasoactivas, citoquinas, factores de crecimiento y hormonas, tanto si la respuesta post-traumática es local como si es sistémica, se ha propuesto que la funciones finales y prevalentes de los citados sistemas podrían representar las fases consecutivas de la respuesta al estrés que se desarrolla por la activación de un solo sistema “psico-neuro-inmuno-endocrino” (Lorente y cols., 1996a; 1996b; 1996c). Si se considera que estas funciones son expresadas en la respuesta inflamatoria post-traumática por el endotelio, y por extensión por la pared vascular, existiría una primera fase inmediata o nerviosa, con vasoconstricción y vasodilatación que causaría lesión por revascularización; una segunda fase intermedia o inmune con exudación, secundaria al aumento de la permeabilidad endotelial, la cual es la causa del edema y de la diapédesis o migración celular, en particular de neutrófilos y se asocia a coagulación, por agregación de las plaquetas, fagocitosis y necrosis; y una tercera fase tardía o endocrina, caracterizada por la proliferación con modelado vascular. La proliferación en el caso de curación conlleva la regeneración tisular o la cicatrización.

En el caso de respuesta sistémica a la agresión como ocurre en el paciente politraumatizado, la fase inmediata o nerviosa podría estar representada por las alteraciones cardiovasculares, con shock e isquemia-revascularización sistémica; la fase inmune o intermedia se caracterizaría por los componentes del SIRS que traducen un aumento de la permeabilidad capilar molecular (edema) y celular (leucocitos); y la fase endocrina que se caracterizaría por la movilización de sustratos que primero serían utilizados en la fase inmune (burst = fiebre, hipermetabolismo, balance nitrogenado negativo) y mas tarde si la evolución es desfavorable causarían catabolismo con caquexia, en tanto que si la evolución es favorable protagoniza el anabolismo característico del periodo de convalecencia. La hipotética similitud de las respuestas local y sistémica a pesar de su diferente duración, podría ser atribuida a la existencia en el organismo de un mecanismo general de respuesta a la agresión, que se fundamenta en la expresión sucesiva y predominante de las funciones nerviosas, inmunes y endocrinas (Arias y cols., 1997). En este supuesto, las funciones que caracterizan cada fase de la respuesta permitirían integrar el conocimiento bioquímico actual respecto de otros procesos patológicos en los que también actúa la energía mecánica como son la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardiaca (Lorente y cols., 1996a; 1996d) o la hipertensión portal.

Así, en la evolución de la hipertensión portal prehepática en la rata se ha descrito la instauración precoz de vasodilatación esplácnica, aumento del flujo sanguíneo esplácnico, circulación mesentérica hiperdinámica o hiperemia intestinal. Esta fase hiperdinámica posiblemente sea precedida por una fase hipodinámica en la que predomina la vasoconstricción, como se ha demostrado por el estudio evolutivo de la gastropatía hipertensiva (D'Amico y cols., 1990). A su vez, en la fase hiperdinámica existe disminución de la reactividad de la fibra muscular lisa vascular y vasodilatación arterial que causa hipotensión arterial sistémica. Otro componente de esta fase nerviosa

de la respuesta inflamatoria es la disminución de la respuesta inotrópica cardíaca a la estimulación. A continuación se produce esplenomegalia con disminución de hemoglobina y trombocitopenia. En los centros germinales de la pulpa esplénica se demuestra fagocitosis intensa en la mayoría de las ratas a las cuatro semanas de la ligadura estenosante de la porta (Rozga y cols., 1985). Se ha sugerido que la esplenomegalia y la hiperplasia reticuloendotelial en este modelo experimental podría ser atribuido a la estimulación inmunológica (Rozga y cols., 1985) y constituiría la fase inmune de la respuesta inflamatoria. En esta fase es posible que uno de los mecanismos etiopatogénicos lo constituya la translocación bacteriana intestinal, que sería responsable de las adenopatías mesentéricas de tipo inflamatorio. Por último, los animales también presentan proliferación con modelado vascular regional, representado por el desarrollo de circulación colateral portosistémica de tipos esplenorrenal y paraesofágico, aunque no se excluye que también se produzcan anastomosis entre la vena hemorroidal superior y las venas hemorroidales medias e inferiores. La proliferación vascular portal estaría representada a su vez por las colaterales portohepáticas que causan la revascularización portal del hígado. La expresión sistémica de esta fase endocrina la constituiría el catabolismo.

La formación de este sistema de colaterales del sistema venoso esplácnico establece un nuevo control hemodinámico del organismo, ya que las modificaciones de la volemia influyen en la circulación esplácnica, mediadas por la función vasomotora de dichas colaterales. Así, la hipovolemia causa vasoconstricción de las colaterales portosistémicas y la hipervolemia se sigue de su dilatación. Este nuevo tipo de regulación hemodinámica se desconoce que finalidad funcional posee, aunque se ha postulado que constituye un mecanismo defensivo si se produce hemorragia gastrointestinal por varices esofágicas o gástricas. Sin embargo, también regulan las propias funciones del aparato digestivo y en particular del intestino, quizá modificando la microflora y favoreciendo la translocación

bacteriana intestinal. La persistente agresión que representa la translocación bacteriana intestinal constituiría el estímulo determinante de la hiperactividad fagocitaria del sistema reticuloendotelial, con liberación de pirógenos endógenos, síntesis y liberación de proteínas de fase aguda, activación linfocitaria y endotelial, déficit de la función digestiva gastrointestinal y encefalopatía portosistémica. Las necesidades metabólicas de este sistema funcional inmune supondría una redistribución de los principios inmediatos orgánicos, con predominio del catabolismo respecto del anabolismo. En esencia, la agresión implicaría la instauración en el organismo de antiguas respuestas funcionales más burdas, en tanto que menos elaboradas, que las correspondientes al estado fisiológico, pero de mayor eficacia para lograr la supervivencia.



## **VI. CONCLUSIONES**

## **VI. CONCLUSIONES**

- 1.- La técnica quirúrgica de triple ligadura-estenosis de la vena porta es más eficaz que la ligadura-estenosis simple para obtener un modelo de hipertensión portal prehepática en la rata.
- 2.- Con la técnica quirúrgica que se propone en éste trabajo experimental se consigue una hipertensión portal a más largo plazo que podría ser secundaria a la mayor dificultad que comporta la triple estenosis con guía para el desarrollo de circulación colateral porto-portal.
- 3.- El modelo experimental de hipertensión portal prehepática induce el desarrollo de circulación venosa colateral porto-sistémica esplenorrenal y paraesofágica, que persiste al menos hasta los 45 días de evolución postoperatoria, y que se asocia a esplenomegalia y disminución del peso hepático.
- 4.- La respuesta sistémica que acontece en éste modelo experimental se refleja en el aumento de las concentraciones séricas de corticosterona, prolactina, factor de necrosis tumoral y óxido nítrico. Estos resultados la asemejan a una respuesta inflamatoria de origen esplácnico y con posible repercusión sistémica.
- 5.- Si la hipertensión portal es una respuesta inflamatoria regional con repercusión sistémica se podría equiparar a la respuesta inflamatoria post-traumática o infecciosa, en cuyo caso su diagnóstico y tratamiento implicaría similares mecanismos fisiopatológicos.

## **VII. BIBLIOGRAFIA**

## VII. BIBLIOGRAFIA

**Albillos A. Colombato L.A. Enriquez R. Cheng O. Sikuler E. Groszmann R.J.** Sequence of morphological and hemodynamic changes of gastric microvessels in portal hypertension. *Gastroenterology* 102: 2066-2070, 1992.

**Albillos A. Rossi I. Cacho G. Martínez M.V. Millán I. Abreu L. Barrios C. Escartín P.** Enhanced endothelium-dependent vasodilation in patients with cirrhosis. *Am J Physiol* 268: G459-G464, 1995a.

**Albillos A. Lledó J.L. Rossi I. Pérez-Páramo M. Tabuenca J.M. Bañares R. Iborra J. Garrido A. Escartín P. Bosch J.** Continuous Prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on portal renal function. *Gastroenterology* 109: 1257-1265, 1995b.

**Aller M.A. Lorente L. Arias J.L. Rodríguez-Fabian G. Alonso M.S. Begega A. López L. Rodríguez Gómez J. Arias J.** The psycho-neuro-immune-endocrine response: a physiological and pathological way of life. *Psicothema* 8: 375-381, 1996.

**Ando H. Kaneko K. Ito F. Seo T. Watanabe Y. Ito T.** Anatomy and etiology of extrahepatic portal vein obstruction in children leading to bleeding esophageal varices. *J Am Coll Surg* 183: 543-547, 1996.

**Andus T. Baner J. Gerok W.** Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 13: 364-375, 1991.

**Arias J. Aller M.A. Lorente L. Ortega L. Durán H.** Hipertensión portal segmentaria por aneurisma de la arteria esplénica distal. *Rev Esp Enferm Dig* 75: 485-488, 1989.

**Arias J. Aller M.A. Rodríguez-Fabian G. Arias J.L. Durán M.C. Lorente L. Rodríguez Gómez J.B.** Fisiopatología Quirúrgica: Traumatismos I, fascículo 2. En: Fisiopatología Quirúrgica. Arias J. Aller M.A. Lorente L. Arias J.L. Rodríguez Fabian G. Editorial HC Multimedia. Madrid, pg: 1-83, 1997.

**Arias J.L. Alsasua A. Aller M.A. Lorente L. Alonso S. Begega A. García-Moreno L.M. Arias J.** The metabolism of biogenic amines in experimental portosystemic encephalopathy. A bibliographical review. *Res Surg* 5: 150-153, 1993.

**Arimura A. Sato H. Coy D.H. Schally A.V.** Radioimmunoassay for GH-release inhibiting hormone. *Proc Soc Exp Biol Med* 148: 784-789, 1975.

**Atucha N.M. Shah V. García-Cardena G. Sessa W.E. Groszmann R.J.** Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 111: 1627-1632, 1996.

**Atucha N.M. Shah V. García-Cardena G. Sessa W.E. Groszmann R.J.** Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 111: 1627-1632, 1997.

**Aun F. Medeiros-Neto G.A. Younes R.N. Birolini D. Ramos de Oliveira M.** The effects of major trauma on the pathways of thyroid hormone metabolism. *J Trauma* 23: 1048-1051, 1983.

**Battarbee H.D. Farrar G.E. Spears R.P.** Responses to hypotension in conscious rats with chronic portal venous hypertension. *Am J Physiol* 259: G48-G55, 1990.

**Battarbee H.D. Zavec J.H.** Cardiac performance in the portal vein-stenosed rats. *Am J Physiol* 263: G181-G185, 1992.

**Bauer J. Tran-Thi T.-A. Northoff H. Hirsch F. Schlayer H.-J. Gerok W. Heihrich P.C.** The acute-phase induction of  $\alpha_2$ -macroglobulin in rat hepatocyte primary cultures: action of a hepatocyte-stimulating factor, triiodothyronine and dexamethasone. *Eur J Cell Biol* 40: 86-93, 1986.

**Baxter J.N. Jenkins S.A.** Somatostatin: an alternative to sclerotherapy?. *Scand J Gastroenterol* 29 Suppl 207: 17-22, 1994.

**Bayraktar Y. Oksuzoglu G. Balkanci F. Arslan S. Van Thiel D.H. Gurakar A. Kayhan B.** Portal hypertension due to incomplete membranous obstruction of the portal vein. *J Clin Gastroenterol* 21: 260-262, 1995.

**Beach J.E. Miles D.J. Lukes Y.G. Vigersky R.A.** Microplate solid-phase radioimmunoassay for rat prolactin. *J Lab Clin Med* 105: 294-298, 1985.

**Beal A.L. Cerra F.B.** Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 271: 226-233, 1994.

**Becker Y.T. Reed G. Lind C.D. Richards W.** The role of elective operation in the treatment of portal hypertension. *Am Surg* 62: 171-177, 1996.

**Bellentani S. Tiribelli C.** Prevalence of chronic liver disease in northern Italy (reply letter). *Hepatology* 23: 1710-1712, 1996.

**Benito M. Gonzalez del Pino J. Hernandez L. Diez Pardo J.** Lack of portal-venous hypertension after an arterioportal fistula in the rat. *Microsurgery* 10: 194-201, 1989.

**Benito M. Gonzalez del Pino J. Hernandez L.** Histomorphometric evaluation of intrahepatic changes following portal overflow in the rat. *Microsurgery* 12: 389-395, 1991.

**Benoit J.N. Womack W.A. Hernandez L. Granger D.N.** "Forward" and "Backward" flow mechanism of portal hypertension. Relative contribution in the rat model of portal vein stenosis. *Gastroenterology* 89: 1092-1096, 1985.

**Benoit J.N. Zimmerman B. Premen A.J. Go V.L.W. Granger D.N.** Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 251: G674-G677, 1986.

**Bernadich C. Fernandez M. Bandi J-C. Bosch J. Rodés J.** Mechanical pumping of portal blood to the liver: hemodynamic effects of a new experimental treatment for portal hypertension. *J Hepatol* 25: 98-105, 1996.

**Bernadich C. Bandi J.C. Piera C. Bosch J. Rodés J.** Circulatory effects of graded diversion portal blood flow to the systemic circulation in rats: role of nitric oxide. *Hepatology* 26: 262-267, 1997.

**Bernardi M. Gülberg V. Colantoni A. Trevisani F. Gasbarrini A. Gerbes A.L.** Plasma endothelin-1 and -3 in cirrhosis: relationship with systemic hemodynamics, renal function and neurohumoral systems. *J Hepatol* 24: 161-168, 1996.

**Bernton E. Beach J.E. Holaday J.W. Smallridge R.C. Fein H.G.** Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science* 238: 519-521, 1987.

**Besedovsky H.G. Del Rey A.** Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17: 64-102, 1996.

**Binmoeller K.F. Soehendra N.** Nonsurgical treatment of variceal bleeding: New modalities. *Am J Gastroenterol* 90: 1923-1931, 1995.

**Bioulac-Sage P. Le Bail B. Bernard P-H. Balabaud C.** Hepatoportal sclerosis. *Sem Liver Dis* 15: 329-339, 1995.

**Blanchet L. Lebrec D.** Changes in splanchnic blood flow in portal hypertensive rats. *Eur J Clin Invest* 12: 327-330, 1982.

**Blum U. Rössle M. Haag K. Ochs A. Blum H. Hauenstein K-H. Astinet F. Langer M.** Budd-Chiari syndrome: technical, hemodynamic and clinical results of treatment with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *Radiology* 197: 805-811, 1995.

**Bomzon A. Blendix L.M.** Vascular reactivity in experimental portal hypertension. *Am J Physiol* 252: G158-G162, 1987.

**Bondía J.A. Santoyo J. Fernández-Aguilar J.L. Marín R. Suarez M.A. Caro J.A. Jiménez M. Caparrós R. Ribeiro M. De la Fuente A.** Cirugía derivativa versus de desconexión en hipertensión portal. Estudio comparativo. *Rev Esp Enferm Dig* 88: 273-279, 1996.

**Bone R.C.** Why new definitions of sepsis and organ failure are needed (editorial). *Am J Med* 95: 348-350, 1993.

**Botha A.J. Moome F.A. Moome E.E. Sauaia A. Banerjee A. Peterson V.M.** Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure. *J Trauma* 39: 411-417, 1995.

**Brown R.S. Lake J.R.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a form of treatment for portal hypertension: indications and contraindications. *Adv Int Med* 42: 485-504, 1997.



**Burge T.S. Russell A.J. Rees M.** Taponamiento endoscópico con balón de la hemorragia yatrogénica por varices esofágicas. *Br J Surg* 6: 469, 1991.

**Cahill P.A. Wu Y. Sitzmann J.V.** Altered adenylyl cyclase activities and G-Protein abnormalities in portal hypertensive rabbits. *J Clin Invest* 93: 2691-2700, 1994.

**Cahill P.A. Foster C. Redmond E.M. Gingalewski C. Wu Y. Sitzmann J.** Enhanced nitric oxide synthase activity in portal hypertensive rabbits. *Hepatology* 22: 598-606, 1995a.

**Cahill P.A. Sitzmann J.V.** Nitric oxide and portal hypertension. *J Hepatol* 23: 355-356, 1995b.

**Canty T.G. Jauregizar E. Fernández-Cruz L.** Experimental portal hypertension in the rat. *J Pediatr Surg* 15: 819- 826, 1980.

**Casadevall M. Piqué J.M. Cirera I. Goldin E. Elizalde I. Panés J. Martínez-Cuesta M.A. Bosch J. Terés J. Rodés J.** Increased blood hemoglobin attenuates splanchnic vasodilation in portal-hypertensive rats by nitric oxide inactivation. *Gastroenterology* 110: 1156-1165, 1996.

**Cizza G. Brady L.S. Pacak K. Blackman M.R. Gold P.W. Chrousos G.P.** Stress-induced inhibition of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis is attenuated in the aged Fischer 344/N male rat. *Neuroendocrinology* 62: 506-513, 1995.

**Coldwell D.M. Ring E.J. Rees C.R. Zemel G. Darcy M.D. Haskal Z.J. McKusik M.A. Greenfield A.J.** Multicenter investigation of the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in management of portal hypertension. *Radiology* 196: 335-340, 1995.

**Collins J.C.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: is TIPSS definitive therapy?. *Am J Gastroenterol* 90: 1913-1914, 1995.

**Colombato L.A. Albillos A. Groszmann R.J.** Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 15: 323-328, 1992.

**Colombato L.A. Albillos A. Groszmann R.J.** The role of central blood volume in the development of sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 110: 193-198, 1996.

**Conn H.O. Lebrech D. Terblanche J.** The treatment of oesophageal varices: a debate and a discussion. *J Intern Med* 241: 103-108, 1997.

**Corrao G. Ferrari P. Zambon A. Torchio P. Arico S. Decarli A.** Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: Age-Period-Cohort Analysis and Changing Alcohol Consumption. *Int J Epidemiol* 26: 100-109, 1997.

**Crecelius S.A. Soulen M.C.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 24: 201-219, 1995.

**Cruz J.I.** Anestesia en animales de experimentación. Bases elementales. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 43: 99-107, 1996.

**Chaudhary A. Tatke M. Aranya R.C.** Escleroterapia endoscópica de las varices esofágicas: efectos locales y sistémicos. *Br J Surg* 4: 451, 1990.

**Charters A.C. Odell W.D. Thompson J.C.** Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence. Radioimmunoassay measurement of blood TSH, LH, FSH and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 63, 1969.

**Chen L-S. Lin H-C. Hwang S-J. Lee F-Y. Hou M-C. Lee S-D.** Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 11: 59-64, 1996.

**Choudhuri G. Dhiman R.K. Agarwal D.K.** Endosonographic evaluation of the venous anatomy around the gastro-esophageal junction in patients with portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 43: 1250-1255, 1996.

**Davies M.G. Futton G.J. Hagen P.O.** Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 82: 1598-1610, 1995.

**D'Amico G. Montalbano L. Traina M. Pisa R. Menozzi M. Spanò C. Pagliaro L. and The Liver Study Group of V. Cervello Hospital.** Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. *Gastroenterology* 99: 1558-1564, 1990.

**D'Amico G. Pagliaro L. Bosch J.** The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 22: 332-354, 1995.

**De Franchis R. Arcidiacono P.G. Carpinelli L. Andreoni B. Cestari L. Brunati S. Zambelli A. Battaglia G. Mannucci P.M. and the New Italian Endoscopic Club** Randomized controlled trial of Desmopressin plus Terlipressin vs. Terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: A multicenter, double-blind study. *Hepatology* 18: 1102-1107, 1993.

**De Gaetano A.M. Lafortune M. Patriquin H. De Franco A. Aubin B. Paradis K.** Cavernous transformation of the portal vein: Patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 165: 1151-1155, 1995.

**Deitch E.A.** Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 216: 117-134, 1992.

**Durán H.** Hipertensión portal. En: Durán H. Arcelus J. García-Sancho L. Gonzalez Hermoso F. Alvarez Fernandez-Represa J. Ferrández L. Menéndez J. Cirugía. Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas. Vol II. 2º edición. Edit. Interamericana McGraw-Hill, Madrid: 2696-2744, 1993.

**El-Newihi H.M. Kanji V.K. Mihas A.A.** Activity of gastric mucosal nitric oxide synthase in portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 91: 535-538, 1996.

**Fallon M.B. Abrams G.A. Luo B. Hou Z. Dai J. Ku D.D.** The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 113: 606-614, 1997.

**Fernández M. García-Pagán J.C. Casadevall M. Bernadich C. Piera C. Whittle B.J.R. Piqué J.M. Bosch J. Rodés J.** Evidence against a role for inducible nitric oxide synthase in the hyperdynamic circulation of portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 108: 1487-1495, 1995.

**Fernández M. García-Pagán J.C. Casadevall M. Mourelle M.I. Piqué J.M. Bosch J. Rodés J.** Acute and chronic cyclooxygenase blockade in portal-hypertensive rats: influence on nitric oxide biosynthesis. *Gastroenterology* 110: 1529-1535, 1996.

**Fernández-Rodríguez C.M. Prieto J. Zozaya J.M. Quiroga J. Guitian R.** Arteriovenous shunting, hemodynamic changes and renal sodium retention in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 104: 1139-1145, 1993.

**Fernández-Rodríguez C.M. Prieto J. Quiroga J. Zozaya J.M. Andrade A. Rodríguez-Ortigosa C.** Enhanced urinary excretion of cGMP in liver cirrhosis. Relationship to hemodynamic changes, neurohormonal activation and urinary sodium excretion. *Dig Dis Sci* 42: 1416-1420, 1997.

**Feu F. García-Pagán J.C. Bosch J. Luca A. Terés J. Escorsell A. Rodés J.** Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 346: 1056-1059, 1995.

**François E. García-Pagán J.C. Bru C. Feu F. Gilabert R. Escorsell A. Bosch J. Rodés J.** Efectos de la derivación portosistémica percutánea intrahepática sobre la hemodinámica esplácnica y sistémica en pacientes con hipertensión portal. *Gastroenterol Hepatol* 20: 11-14, 1997.

**Galler G. Yim A. Emond J.C. Kirch E. Yousefzadeh D. Baker A.L.** Splenic arteriovenous fistula. A rare lesion causing bleeding esophageal varices, ascites and diarrhea. *Dig Dis Sci* 41: 816-819, 1996.

**García-Pagán J.C. Fernández M. Benadich C. Pizcueta P. Piqué J.M. Bosch J. Rodés J.** Effects of continued NO inhibition on portal hypertensive syndrome after portal vein stenosis in rat. *Am J Physiol* 267: G984-G990, 1994.

**García-Pagán J.C. Santos C. Barberá J.A. Luca A. Roca J. Rodríguez-Roisin R. Bosch J. Rodés J.** Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 111: 1300-1306, 1996.

**García-Tsao G. Albillos A. Barden G.E. West A.B.** Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 17: 1081-1085, 1993.

**García-Tsao G. Lee F-Y. Barden G.E. Cartun R. West B.** Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 108: 1835-1841, 1995.

**Garg P.K. Sidhu S.S. Bhargava D.K.** Role of Omeprazole in prevention and treatment of postendoscopic variceal sclerotherapy esophageal complications. Double-blind randomized study. *Dig Dis Sci* 40: 1569-1574, 1995.

**Ghosh S. Latimer R.D. Gray B.M. Harwood R.J. Oduro A.** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med* 21: S19-24, 1993.

**Gibson F.A.M. Hinds C.J.** Growth hormone and insulin-like growth factors in critical illness. *Intensive Care Med* 23: 369-378, 1997.

**Gøtzsche P.C. Gjørup I. Bonnén H. Brahe N.E.B. Becker U. Burcharth F.** Somatostatin v. placebo in bleeding oesophageal varices: randomised trial and meta-analysis. *Br Med J* 310: 1495-1498, 1995.

**Green L.C. Wayner D.A. Glogowski J. Skipper P.L. Wishnock J.S. Tannenbaum S.R.** Analysis of nitrate, nitrite and ( $^{15}\text{N}$ )nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 126: 131-135, 1982.

**Grimble R.F.** Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation (editorial). *Clin Sci (Colch)* 91: 121-130, 1996.

**Guarner C. Soriano G. Tomas A. Bulbena O. Novella M.T. Balanzo J. Vilardell F. Mourelle M. Moncada S.** Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 18: 1139-1143, 1993.

**Güenal Ö. Yegen C. Aktan Ö. Yalin R. Yegen B.Ç.** Gastric functions in portal hypertension. Role of endothelin. *Dig Dis Sci* 41: 585-590, 1996.

**Halvorsen J.F. Myking A.O.** Prehepatic portal hypertension in the rat: Immediate and long-term effects on portal vein and aortic pressure of a graded portal vein stenosis, followed by occlusion of the portal vein and spleno-renal collaterals. *Eur Surg Res* 11: 89-98, 1979.

**Hashizume M. Kitano S. Yamaga H. Wada H. Sugimachi K.** Erradicación de las varices esofágicas recidivantes tras tratamiento quirúrgico no descompresivo de las complicaciones de la hipertensión portal mediante inyecciones esclerosantes. *Br J Surg* 4: 408-411, 1990.

**Haupt W. Hohenberger W. Mueller R. Klein P. Christou N.V.** Association between preoperative acute phase response and postoperative complications. *Eur J Surg* 163: 39-44, 1997.

**Heaton N.D. Khawaja H. Howard E.R.** Varices duodenales sangrantes. *Br J Surg* 7: 247-248, 1992.

**Heinrich P.C. Castell J.V. Andus T.** Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265: 621-636, 1990.

**Henderson J.M. Warren W.D.** Complicaciones quirúrgicas de la cirrosis y la hipertensión portal. En: Sabiston D.C. Tratado de patología quirúrgica. Vol. I 13ª edición. Ed. Interamericana McGraw-Hill, Madrid: 1111-1132, 1988.

**Hermann R.E. Henderson J.M. Vogt D.P. Mayes J.T. Geisinger M.A. Agnor C.** Fifty years of surgery for portal hypertension at the Cleveland Clinic Foundation. Lessons and prospects. *Ann Surg* 221: 459-468, 1995.

**Hou M.-C. Cahill P.A. Zhang S. Redmond E.M. Sitzmann J.V.** Enhanced G-protein-induced relaxation in portal hypertensive rats: Role of nitric oxide. *Hepatology* 26: 27-33, 1997.

**Huang Y.-T. Lin H.-C. Yu P.-C. Lee F.-Y. Tsai Y.-T. Lee S.-D. Yang M.C.-M.** Decreased vascular reactivity of portal vein in rats with portal hypertension. *J Hepatol* 24: 194-199, 1996.

**Hurwitz E.S. Holman R.C. Strine T.W. Chorba T.L.** Chronic liver disease mortality in the United States, 1979 through 1989. *Am J Public Health* 85: 1256-1260, 1995.

**Imamura H. Rocheleau B. Côte J. Huet P.-M.** Long-term consequence of rat orthotopic liver transplantation with and without hepatic arterial reconstruction: A clinical, pathological and hemodynamic study. *Hepatology* 26: 198-205, 1997.

**Imperiale T.F. Teran J.C. McCullough A.J.** A metaanalysis of Somatostatin versus Vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 109: 1289-1294, 1995.

**Imura H. Fukata J.** Endocrine-paracrine interaction in communication between the immune and endocrine systems. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the inflammation. *Eur J Endocrinol* 130: 32-37, 1994.

**Iwao T. Toyonaga A. Ikegami M. Oho K. Sumino M. Sakaki M. Shigemori H. Nakayama M. Sasaki E. Tanikawa K.** Effects of vasopressin and nicardipine on hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis: comparison with vasopressin alone. *J Hepatol* 19: 345-352, 1993.

**Jaffe D.L. Chung R.T. Friedman L.S.** Management of portal hypertension and its complications. *Med Clin North Am* 80: 1021-1034, 1996.



**Jaffe V. Mathie R.T.** Dynamic pressure measurements in the evaluation of a pancreaticolienal portal diversion model in the rat. *Eur Surg Res* 22: 263-269, 1990.

**Jaffe V. Alexander B. Mathie R.T.** Intrahepatic portal occlusion by microspheres: a new model of portal hypertension in the rat. *Gut* 35: 815-818, 1994.

**Jalan R. Redhead D.N. Forrest E.H. Hayes P.C.** Relationship between directly measured portal pressure gradient and variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 90: 1994-1996, 1995a.

**Jalan R. Redhead D.N. Hayes P.C.** Derivación con endoprótesis portosistémica intrahepática transyugular en el tratamiento de la hemorragia por varices. *Br J Surg* 14: 423-429, 1995b.

**Jalan R. John T.G. Redhead D.N. Garden O.J. Simpson K.J. Finlayson N.D.C. Hayes P.C.** A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 90: 1932-1937, 1995c.

**Johnson T.J. Quigley E.M.M. Adrian T.E. Jin G. Rikkers L.F.** Glucagon, stress and portal hypertension. Plasma Glucagon levels and portal hypertension in relation to anesthesia and surgical stress. *Dig Dis Sci* 40: 1816-1823, 1995.

**Jonas G.M. Morgan T.R. Morgan K. Thillainadarajah I. Hornacek C.** Atrial natriuretic peptide in portal vein-ligated rats: Alterations in cardiac production, plasma level and glomerular receptor density and affinity. *Hepatology* 15: 696-701, 1992.

**Jutabha R. Jensen D.M.** Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am* 80: 1035-1068, 1996.

**Kaumann A.J. Morgan J.S. Groszmann R.J.** ICI 169,369 Selectively blocks 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptors and lowers portal pressure in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 95: 1601-1606, 1988.

**Kaye G.L. McCormick P.A. Siringo S. Hobbs K.E.F. McIntyre N. Burroughs A.K.** Erosión en la línea de sutura con grapas: una causa frecuente de recidiva hemorrágica tras la transección esofágica con sutura mecánica. *Br J Surg* 7: 124-127, 1992.

**Kerlan R.K. LaBerge J.M. Gordon R.L. Ring E.J.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Current status. *Am J Roentgenol* 164: 1059-1066, 1995.

**Kiel J.W. Pitts V. Benoit J.N. Granger D.N. Shepherd A.P.** Reduced vascular sensitivity to norepinephrine in portal-hypertensive rats. *Am J Physiol* 248: G192-G195, 1985.

**Kilbourn R.G. Gross S.S. Jubran A. Adams J. Griffith O.W. Levi R. Lodato R.F.** NG-methyl-L-arginine inhibits tumor necrosis factor-induced hypotension: implications for the involvement of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 3629-3632, 1990.

**Korula J.** Variceal bleeding. Can it be prevented?. *Postgrad Med* 98: 131-138, 1995.

**Koshy A. Sekiyama T. Cereda J.-M. Hadenque A. Girod C. Lebrec D.** Effects of haemorrhage and volume expansion on portal-systemic collateral vascular resistance in conscious portal hypertensive rats. *Clin Sci* 78: 193-197, 1990.

**Kushner I.** The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 389: 39-48, 1982.

**Laffi G. Foschi M. Masini E. Simoni A. Mugnai L. La Villa G. Barletta G. Mannaioni P.F. Gentilini P.** Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from cirrhotic patients with ascites and hyperdynamic circulation. *Hepatology* 22: 1666-1673, 1995.

**Lauterburg B.H. Sautter V. Preisig R. Bircher J.** Hepatic functional deterioration after portocaval shunt in the rat. *Gastroenterology* 71: 221-227, 1976.

**Le Moine O. Soupison T. Sogni P. Marchant A. Moreau R. Hadengue A. Goldman M. Devière J. Lebrec D.** Plasma endotoxin and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the hyperkinetic state of cirrhosis. *J Hepatol* 23: 391-395, 1995.

**Lee F.-Y. Albillos A. Colombato L.A. Groszmann R.J.** The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology* 16: 1043-1048, 1992.

**Lee S.S. Braillon A. Girod C. Geoffroy P. Lebrec D.** Haemodynamic rebound phenomena after abrupt cessation of propranolol therapy in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 3: 38-41, 1986.

**Lee S.S. Marty J. Mantz J. Samain E. Braillon A. Lebrec D.** Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 12: 481-485, 1990.

**Lee S.S. Sharkey K.A.** Capsaicin treatment blocks development of hyperkinetic circulation in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Am J Physiol* 264: G868-G873, 1993.

**Lewis P. Warren B.F. Bartolo D.C.C.** Hemorragia gastrointestinal masiva debida a varices ileales. *Br J Surg* 5: 174-175, 1991.

**Lin H-C. Yang M.C-M. Hou M-C. Li S-M. Huang Y-T. Yu P-C. Tsai Y-T. Lee S-D.** Effects of long-term administration of Octreotide in portal vein-stenosed rats. *Hepatology* 23: 537-543, 1996.

**Lin R-S. Lee F-Y. Lee S-D. Tsai Y-T. Lin H.C. Lu R-H. Hsu W-C. Huang C-C. Wang S-S. Lo K-J.** Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 22: 165-172, 1995.

**López-Sánchez M.L. Alsasua A. Arias J. Estébanez E. Durán M. Brandau D. García de Jalón P.D. Durán Sacristán H.** Alteraciones del metabolismo de catecolaminas en sistema nervioso central y periférico de ratas a los siete, quince y treinta días de anastomosis portocava término-lateral. *Rev Esp Enf Ap Digest* 66: 465-472, 1984.

**López-Talavera J.C. Groszmann R.J.** Síndrome circulatorio hiperdinámico de la hepatopatía crónica: fisiopatología de una entidad multiorgánica. *Med Clin (Barc)* 105: 13-15, 1995a.

**López-Talavera J.C. Merrill W.W. Groszmann R.J.** Tumor necrosis factor  $\alpha$ : A major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 108: 761-767, 1995b.

**López-Talavera J.C. Cadelina G. Olchowski J. Merrill W. Groszmann R.J.** Thalidomide inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$ , decreases nitric oxide synthesis and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 23: 1616-1621, 1996.

**Lorente L.** Valoración farmacológica de la actividad simpática periférica en ratas con anastomosis portocava. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, 1983.

**Lorente L.** Patología biliar post-trasplante experimental de hígado. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, 1987.

**Lorente L. Arias J. Aller M.A. Ispizua J.I. Rodríguez J. Duran H.** Heterotopic auxiliary liver transplantation with portal flow. Gradual development of the collateral circulation. *HPB Surg* 2: 281-291; discussion 291-293, 1990.

**Lorente L. Trobo J.I. Rodríguez G.** Hipertensión portal prehepática. Modelos experimentales. En: Arias J. Lorente L. Aller M.A. Rodríguez J. Alonso M.S. Trobo J.I. Durán H. Cirugía hepática experimental. Ed.Kronos. Zaragoza: 265-274, 1993a.

**Lorente L. Arias J. Aller M.A. Duran H.** Anatomía e Histología Hepática. En: Arias J. Lorente L. Aller M.A. Rodríguez J. Alonso M.S. Trobo J.I. Durán H. Cirugía hepática experimental. Ed.Kronos. Zaragoza: 41-125, 1993b.

**Lorente L. Aller M.A. Arias J.** Psycho-neuro-immune-endocrine system, vascular endothelium and heart failure (letter; comment). *Clin Sci* 90: 321-322, 1996a.

**Lorente L. Aller M.A. Arias J.L. Arias J.** Complement: a cascade with neuro, immune and endocrine functions (letter; comment). *Transplantation* 61: 1424-1425, 1996b.

**Lorente L. Aller M.A. Arias J.L. Alonso M.S. Arias J.** Clinical biology of nitric oxide (letter; comment). *Br J Surg* 83: 1010-1011, 1996c.

**Lorente L. Aller M.A. Arias J.L. Arias J.** Nitric oxide: Mediator of neuro-immune-endocrine response to injury (letter). *Ann Surg* 224: 688-689, 1996d.

**Lúdvíksdóttir D. Skúlason H. Jakobsson F. Thórisdóttir A. Cariglia N. Magnússon B. Thjodleifsson B.** Epidemiology of liver cirrhosis morbidity and mortality in Iceland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9: 61-66, 1997.

**Mandrup-Poulsen T. Bendtzen K. Dinarello C.A. Nerup J.** Human tumor necrosis factor potentiates human interleukin 1-mediated rat pancreatic  $\beta$ -cell cytotoxicity. *J Immunol* 139: 4077-4082, 1987.

**Mandrup-Poulsen T. Nerup J. Reimers J.I. Pociot F. Andersen H.H. Karlsen A. Bjerre U. Bergholdt R.** Cytokines and the endocrine system. I. The immunoendocrine network. *Eur J Endocrinol* 133: 660-671, 1995.

**Mandrup-Poulsen T. Nerup J. Reimers J.I. Pociot F. Andersen H.H. Karlsen A. Bjerre U. Bergholdt R.** Cytokines and the endocrine system. II. Roles in substrate metabolism, modulation of thyroidal and pancreatic endocrine cell functions and autoimmune endocrine diseases. *Eur J Endocrinol* 134: 21-30, 1996.

**Mariani P. Coudray-Lucas C. Baudrimont M. Ribeiro J. Legendre C. Delelo R. Cynober L. Balladur P. Nordlinger B.** Glutamine metabolism and neuropathologic disorders in experimental hepatic encephalopathy: effects of transplanted hepatocytes. *Surgery* 120: 93-99, 1996.

**Martinet J.-P. Fenyves D. Legault L. Roy L. Dufresne M.P. Spahr L. Lafortune M. Pomier-Layrargues G.** Treatment of refractory ascites using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). A caution. *Dig Dis Sci* 42: 161-166, 1997.

**Martínez-Cuesta M.A. Moreno L. Piqué J.M. Bosch J. Rodrigo J. Esplugues J.V.** Nitric oxide-mediated  $\beta_2$ -adrenoceptor relaxation is impaired in mesenteric veins from portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 111: 727-735, 1996.

**Martino E. Seo H. Refetoff S.** Loss of bioreactivity and preservation of immunoreactivity of iodothyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 103: 246-253, 1978.

**McCormick P.A. Dick R. Panagou E.B. Chin J.K.T. Greenslade L. McIntyre N. Burroughs A.K.** La derivación portosistémica intrahepática urgente, por vía transyugular, mediante un catéter, como tratamiento de salvación en la hemorragia varicosa incontrolable. *Br J Surg* 12: 367-370, 1994.

**McKee R.F. Garden O.J. Carter D.C.** Escleroterapia mediante inyección en las varices esofágicas sangrantes: factores de riesgo y complicaciones. *Br J Surg* 6: 516-519, 1991.

**Melo J.A. Lee M. Muñoz J. Levine S.M.** Severe hyponatremia and bradycardia associated with intravenous vasopressin therapy for variceal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 20: 266-268, 1995.

**Mercado M.A. Morales-Linares J.C. Granados-García J. Gómez-Méndez T.J.M. Chan C. Orozco H.** Distal splenorenal shunt versus 10-mm low-diameter mesocaval shunt for variceal hemorrhage. *Am J Surg* 171: 591-595, 1996.

**Mesh C.L. Joh T. Korthuis R.J. Granger D. N. Benoit J.N.** Intestinal vascular sensitivity to vasopressin in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 100: 916-921, 1991.

**Michielsen P.P. Boeckxstaens G.E. Sys S.U. Herman A.G. Pelckmans P.A.** The role of increased nitric oxide in the vascular hyporeactivity to noradrenaline in long-term portal vein ligated rats. *J Hepatol* 23: 341-347, 1995a.

**Michielsen P.P. Boeckxstaens G.E. Sys S.U. Herman A.G. Pelckmans P.A.** Acetylcholine-induced vasorelaxation in portal hypertensive rats. *Hepatology* 22: 1009-1011, 1995b.

**Miller V.M. Aarhus L.L. Vanhoutte P.M.** Modulation of endothelium-dependent responses by chronic alterations of blood flow. *Am J Physiol* 251: H520-H527, 1986.

**Miller-Catchpole R.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Diagnostic and therapeutic technology assessment (DATTA). *JAMA* 273: 1824-1830, 1995.

**Møller S. Bendtsen F. Schifter S. Henriksen J.H.** Relation of calcitonin gene-related peptide to systemic vasodilatation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 31: 928-933, 1996.

**Moreau R. Cailmail S. Lebrec D.** Effects of vasopressin on haemodynamics in portal hypertensive rats receiving clonidine. *Liver* 14: 45-49, 1994.

**Moreno E.** Hipertensión portal. En: Balibrea J.I. Tratado de Cirugía. Vol. II. Ed. Marban. Madrid: 2437-2461, 1994.

**Munakata A. Nakajima H. Sasaki Y. Hada R.** Does portal hypertension modify colonic mucosal vasculature?. Quantification of alteration by image processing and topology. *Am J Gastroenterol* 90: 1997-2001, 1995.

**Murakami S. Bernardo J.F. Branch R.A. Sabra R.** Adenosine does not mediate renal sodium retention and peripheral vasodilation elicited by partial portal vein ligation in rats. *Hepatology* 23: 346-352, 1996.



**Nejad I. Bollinger J. Mitnick M.A. Sullivan P. Reichlin S.** Measurement of plasma and tissue triiodothyronine concentration in the rat by radioimmunoassay. *Endocrinology* 96: 773-777, 1975

**Nevens F. Broeckaert L. Rutgeerts P. Van Steenberger W. Fevery J.** The long-term morbidity and mortality rate in a cohort of patients with liver cirrhosis and oesophageal varices. *Hepatogastroenterology* 42: 979-984, 1995.

**Nevens F. Van Steenbergen W. Yap S.H. Fevery J.** Assessment of variceal pressure by continuous non-invasive endoscopic registration: a placebo controlled evaluation of the effect of terlipressin and octreotide. *Gut* 38: 129-134, 1996.

**Ognibene F.P.** Pathogenesis and innovative treatment of septic shock. *Adv Intern Med* 42P: 313-338, 1997.

**Ohkubo H. Okuda K. Iida S. Ohnishi K. Ikawa S. Makino I.** Role of portal and splenic vein shunt and impaired hepatic extraction in the elevated serum bile acids in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 86: 514-520, 1984.

**Ohno T. Branch R.A. Sabra R.** Sodium retention and hepatic function following partial portal vein ligation in the rat. *J Hepatol* 18: 235-243, 1993.

**Oren R. Hilzenrat N. Maaravi Y. Yaari A. Sikuler E.** Hemodynamics effects of hypothyroidism induced by Methimazole in normal and portal hypertensive rats. *Dig Dis Sci* 40: 1941-1945, 1995.

**Orloff M.J. Orloff M.S. Orloff S.L. Rambotti M. Girard B.** Three decades of experience with emergency portocaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in 400 unselected patients with cirrhosis of the liver. *J Am Coll Surg* 180: 257-272, 1995.

**Panés J. Piqué J. M. Bordás J.M. Llach J. Bosch J. Terés J. Rodés J.** Reduction of gastric hyperemia by Glypressin and Vasopressin administration in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 19: 55-60, 1994a.

**Panés J. Piqué J.M. Bordas J.M. Casadevall M. Terés J. Bosch J. Rodés J.** Effect of bolus injection and continuous infusion of Somatostatin on gastric perfusion in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. *Hepatology* 20: 336-341, 1994b.

**Panés J. Casadevall M. Fernández M. Piqué J.M. Bosch J. Casamitjana R. Cirera I. Bombí J.A. Terés J. Rodés J.** Gastric microcirculatory changes of portal-hypertensive rats can be attenuated by long-term estrogen-progestagen treatment. *Hepatology* 20: 1261-1270, 1994c.

**Panés J. Perry M.A. Anderson D.C. Muzykantov V.R. Carden D.L. Miyasaka M. Granger D.N.** Portal hypertension enhances endotoxin-induced intercellular adhesion molecule 1 up-regulation in the rat. *Gastroenterology* 110: 866-874, 1996.

**Pannen B.H.J. Bauer M. Zhang J.X. Robotham J.L. Clemens M.G.** A critical balance between endothelins and nitric oxide regulates portal resistance after endotoxin pretreatment. *Hepatology* 22: Pt.2, 248A.

**Paquet K-J. Lazar A. Koussouris P. Hotzel B. Gad H.A. Kuhn R. Kalk J-F.** Derivación mediante interposición mesocava de prótesis de politetrafluoroetileno de pequeño calibre cuando fracasa la escleroterapia. *Br J Surg* 13: 333-338, 1995.

**Piqué J.M.** Gastropatía de la hipertensión portal. *Med Clin (Barc)* 105: 470-475, 1995.

**Pizcueta M.P. Casamitjana R. Bosch J. Rodés J.** Decreased systemic vascular sensitivity to norepinephrine in portal hypertensive rats: role of hyperglucagonism. *Am J Physiol* 258: G191-G195, 1990.

**Pizcueta M.P. García-Pagán J.C. Fernández M. Casamitjana R. Bosch J. Rodés J.** Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. A study in rats with partial portal vein ligation. *Gastroenterology* 101: 1710-1715, 1991.

**Planas R. Quer J.C. Boix J. Canet J. Armengol M. Cabre E. Pintanel T. Humbert P. Oller B. Broggi M.A. Gassull M.A.** A prospective randomised trial comparing Somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. *Hepatology* 20: 370-375, 1994.

**Polak J.F.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Building on experience. *Radiology* 196: 306-307, 1995.

**Politoske D. Ralls P. Korula J.** Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy. *Dig Dis Sci* 41: 185-190, 1996.

**Quiqley E.M.M.** Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-Liver interactions revisited. *Dig Dis Sci* 41: 557-563, 1996.

**Ravelingien N. Kiss R. Pector J.-C.** Hepatic morphonuclear alterations following portocaval shunt in the rat. *J Surg Res* 61: 491-495, 1996.

**Reber P.M.** Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 95: 637-644, 1993.

**Refetoff S.** Thyroid function tests. En DeGroot L.J. Endocrinology. Volume one. Ed. Grune and Stratton, Philadelphia: 387-428, 1979

**Reynolds J.V.** Gut barrier function in the surgical patient. *Br J Surg* 83: 1668-1669, 1996.

**Reynolds T.B. Campra J.L.** Ascitis en las hepatopatías. En: Berk, J.E. Haubrich, W.S. Kalser, M.H. Roth J.L.A. Schaffner F. Bockus, Gastroenterología Vol. V. 4ª Edición. Editorial Salvat, Barcelona: 3403-3419, 1987.

**Ring-Larsen H. Hesse B. Henriksen J.H. Christensen N.J.** Sympathetic nervous activity and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction and renal release. *Hepatology* 2: 304-310, 1982.

**Rodés J.** Pathogenesis and treatment of ascitis. *J Intern Med* 240: 111-114, 1996.

**Rodríguez J.** Anestesia. En: Trasplante experimental de órganos. Arias J. Aller M.A. Lorente L. Rodríguez J. De Pedro J.A. Brandau D. Duran H. Edit. Garsi, Madrid: 65-68, 1989.

**Rodríguez-Laiz J.M. Banares R. Echenagusia A. Casado M. Camúñez F. Pérez-Roldán F. De Diego A. Cos E. Clemente G.** Effects of transjugular intrahepatic portasystemic shunt (TIPS) on splanchnic and systemic hemodynamics and hepatic function in patients with portal hypertension. Preliminary results. *Dig Dis Sci* 40: 2121-2127, 1995.

**Romano M. Meise K.S. Suozzo R. Sessa G. Persico M. Coffey R.J.** Regional distribution of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor in normal and portal hypertensive gastric mucosa in humans. *Dig Dis Sci* 40: 263-267, 1995.

**Romeo J.H. Dombrowski R. Kwak Y.S. Fuehrer S. Aron D.C.** Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potencial association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45: 571-575, 1996.

**Romeo J.M. Nerrera N. Pérez Picouto L.** Embolización angiográfica de una fistula arterioportal intrahepática. *Br J Surg* 6: 280-281, 1991.

**Roumen R.M. Redl H. Schlag G. Zilow G. Sandtner W. Koller W. Hendriks T. Goris R.J.** Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Crit Care Med* 23: 474-480, 1995.

**Rozga J. Jeppsson B. Hägerstrand I. Bengmark S.** Acute portal vein stenosis. *Acta Chir Scand* 151: 125-131, 1985.

**Ruiz-del-Arbol L. Monescillo A. Jiménez W. García-Plaza A. Arroyo V. Rodés J.** Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 113: 579-586, 1997.

**Runyon B.A. Sugano S. Kanel G. Mellencamp A.** A rodent model of cirrhosis, ascites and bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 100: 489-493, 1991.

**Sahni P. Pande G.K. Nundy S.** Obstrucción de la vena porta extrahepática. *Br J Surg* 5: 89-90, 1991.

**Saló J. Francitorra A. Follo A. Navasa M. Ginés A. Jiménez W. Ginés P. Arroyo V. Rivera F. Rodés J.** Increased plasma endothelin in cirrhosis. Relationship with systemic endotoxemia and response to changes in effective blood volume. *J Hepatol* 22: 389-398, 1995.

**Sanyal A.J. Freedman A.M. Purdum P.P. Shiffman M.L. Luketic V.A.** The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 23: 32-39, 1996.

**Sasaki M. Nakanuma Y. Watanabe K.** Hepatocellular prolapse of hepatic portal tracts and subendothelial space of central veins in idiopathic portal hypertension. *Histopathology* 27: 67-70, 1995.

**Scarborough D.E.** Cytokine modulation of pituitary hormone secretion. *Ann NY Acad Sci* 594: 169-187, 1990.

**Schwartz S.I.** Hígado. En: Schwartz S.I. Shires G.T. Spencer F.C. Principios de Cirugía. Vol. II. 6ª edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill, Madrid: 1359-1407, 1995.

**Scudamore C.H. Erb S.R. Morris C. Hemming A. Poostizadeh A. Buczkowski A.K. Caron N.** Medium aperture meso-caval shunts reliably prevent recurrent variceal hemorrhages. *Am J Surg* 171: 490-494, 1996.

**Shah S.H.A. Hayes P.C. Allan P.L. Nicoll J. Finlayson N.D.** Measurement of spleen size and its relations to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 91: 2580- 2583, 1997.

**Shanahau F.** A gut reaction: lymphoepithelial communication in the intestine. *Science* 275: 1897-1898, 1997.

**Sherlock S.** Diseases of the liver and biliary system. 8ª ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford: 129-207, 1989.

**Sherlock S. Dooley J.** El sistema venoso portal y la hipertensión portal. En: Sherlock, S. Dooley, J. Enfermedades del hígado y vías biliares. 9ª edición. Editorial Marban, Madrid: 132-178, 1996.

**Sheth S.G. Amarapurkar D.N. Chopra K.B. Mani S.A. Mehta P.J.** Evaluation of splenomegaly in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 22: 28-30, 1996.

**Shiffman M.L. Jeffers L. Hoofnagle J.H. Tralka T.S.** The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of portal hypertension and its complications: A conference sponsored by the National Digestive Diseases Advisory Board. *Hepatology* 22: 1591-1597, 1995.

**Shigemori H. Iwao T. Ikegami M. Toyonaga A. Tanikawa K.** Effects of Propranolol on gastric mucosal perfusion and serum gastrin level in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Dig Dis Sci* 39: 2433-2438, 1994.

**Shimizu K. Amagaya S. Ogihara Y.** Analysis of corticosterone in the serum of mice and rats, using high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 272: 170, 1983.

**Shioyama Y. Matsueda K. Horihata K. Kimura M. Nishida N. Kishi K. Terada M. Sato M. Yamada R.** Post-TIPS hepatic encephalopathy treated by occlusion balloon-assisted retrograde embolization of a coexisting spontaneous splenorenal shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19: 53-55, 1996.

**Sieber C.C. Groszmann R.J.** Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 103: 235-239, 1992.

**Sieber C.C. Lee F-Y. Groszmann R.J.** Long-term Octreotide treatment prevents vascular hyporeactivity in portal-hypertensive rats. *Hepatology* 23: 1218-1223, 1996.

**Silvain C. Carpentier S. Sautereau D. Czernichow B. Métreau J-M. Fort E. Ingrand P. Boyer J. Pillegand B. Doffel M. Dhumeaux D. Beauchant M.** Terlipressin plus transdermal nitroglycerin Vs. Octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: A multicenter randomized trial. *Hepatology* 18: 61-65, 1993.

**Silvestri F. Dardik H. Vasquez R. Panella V. Lipman S.** Mesoportal bypass: A unique operation for mesenteric hypertension. *J Vasc Surg* 22: 764-768, 1995.

**Sitzmann J.V. Wu Y. Aguilera G. Cahill P.A. Burns R.C.** Loss of Angiotensin-II receptors in portal hypertensive rabbits. *Hepatology* 22: 559-564, 1995.

**Sogni P. Moreau R. Gadano A. Lebrec D.** The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension. *J Hepatol* 23: 218-224, 1995.

**Sorell W.T. Quigley E.M.M. Jin G. Johnson T.J. Rikkers L.F.** Bacterial translocation in the portal-hypertensive rat: Studies in basal conditions and on exposure to hemorrhagic shock. *Gastroenterology* 104: 1722-1726, 1993.

**Stein C. Korula J.** Variceal bleeding. What are the treatment options?. *Postgrad Med* 98: 143-152, 1995.

**Sterling K.** Thyroid hormone action at the cell level. *N Engl J Med* 300: 117-123, 1979.

**Suc B. Vinel J.P. Rousseau H. Maquin P. Holmière F. Rostaing L. Coustet B. Pascal J.P. Joffre F.** Intrahepatic portocaval shunt in patients waiting for transplantation. *Transplant Proc* 27: 1715-1716, 1995.

**Sugano S. Kawafune T. Suzuki T. Kubota M. Okajima T. Sumino Y. Akita H.** Oral administration of Nipradilol and the acute and chronic splanchnic hemodynamic effects of a new  $\beta$ -bloker with nitrovasodilating properties in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 90: 788-793, 1995.

**Sung J.J.Y. Tsui C.P. Li M.K.K. Leung F.W.** Somatostatin attenuates the hyperdynamic circulatory state in the gastric mucosa of rats with portal hypertension. *Scand J Gastroenterol* 30: 921-926, 1995.

**Swain M.G. Maric M.** Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates adrenal glucocorticoid secretion in cholestatic rats. *Am J Physiol* 270: G987-G991, 1996.



**Tanoue K. Kitano S. Hashizume M. Wada H. Sugimachi K.** A rat model of esophageal varices. *Hepatology* 13: 353-358, 1991.

**Tanoue K. Ohta M. Tarnawski A.S. Wahlstrom K.J. Sugimachi K. Sarfeh J.** Portal hypertension activates the nitric oxide synthase genes in the esophageal mucosa of rats. *Gastroenterology* 110: 549-557, 1996a.

**Tanoue K. Tarnawski A.S. Santos A.M. Hanke S. Sugimachi K. Sarfeh J.** Reduced expression of basic fibroblast growth factor and its receptor mRNAs and proteins in portal hypertensive esophageal mucosa: A mechanism responsible for muscularis mucosae thinning and variceal rupture. *Surgery* 119: 424-430, 1996b.

**Tarnawski A.S. Sarfeh I.J. Stachura J. Hajduczek A. Bui H.X. Dabros W. Gergely H.** Microvascular abnormalities of the portal hypertensive gastric mucosa. *Hepatology* 8: 1488-1494, 1988.

**Tilanus H.W.** Síndrome de Budd-Chiari. *Br J Surg* 14: 352-359, 1995.

**Tsimoyiannis E.C. Konstantinos J. G. Epaminondas V.T.** Modified Sugiura's procedure may improve liver function in portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 44: 492-495, 1997.

**Ueno K. Hashizume M. Ohta M. Tomikawa M. Kitano S. Sugimachi K.** Noninvasive variceal pressure measurement may be useful for predicting effects of sclerotherapy for esophageal varices. *Dig Dis Sci* 41: 191-196, 1996.

**Um S. Nishida O. Tokubayashi M. Kimura F. Takimoto Y. Yoshiora H. Inque R. Kita T.** Hemodynamic changes after ligation of a major branch of the portal vein in rats: Comparison with rats with portal vein constriction. *Hepatology* 19: 202-209, 1994.

**Valenzuela C. Aller M.A. Arias J. Alsasua A. Arias J.L. Rodríguez J.C. Durán H.** Suloctidil disminuye la concentración de serotonina en bulbo-protuberancia de ratas con shunt portocava. *Rev Esp Enf Ap Digest* 73:547-552, 1988.

**Vara E. Arias-Díaz J. Torres-Melero J. García C. Rodríguez J.M. Balibrea J.L.** Effect of different sepsis-related cytokines on lipid synthesis by isolated hepatocytes. *Hepatology* 20: 924-931, 1994a.

**Vara E. Arias-Díaz J. García C. Villa N. Simón C. Ortiz P. Balibrea J.L.** S-Adenosyl-Methionine may protect transplanted hepatocytes against the effects of cytokines. *Transplant Proc* 26: 3364-3366, 1994b.

**Vara E. Arias-Díaz J. García C. Hernandez J. Balibrea J.L.** TNF- $\alpha$ -induced inhibition of PC synthesis by human type II pneumocytes is sequentially mediated by PGE<sub>2</sub> and NO. *Am J Physiol* 271: L359-L365, 1996.

**Varvasovsky Z. Bain C. McKee M.** Deaths from cirrhosis in Poland and Hungary: the impact of different alcohol policies during the 1980s. *J Epidemiol Community Health* 51: 167-171, 1997

**Vinter-Jensen L. Juhl C.O. Eika B. Gregersen H. Dajani E.Z.** Epidermal growth factor attenuates the sclerotherapy-induced biomechanical properties of the oesophagus: An experimental study in minipigs. *Scand J Gastroenterol* 30: 614-619, 1995.

**Vorobioff J. Bredfeldt J.E. Groszmann R.J.** Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 87: 1120-1126, 1984.

**Wanless I.R. Wong F. Blendis L.M. Greig P. Heathcote E.J. Levy G.** Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 21: 1238-1247, 1995.

**Warren R.S. Starnes H.F. Gabrilove J.L. Oettgen H.F. Brennan M.F.** The acute metabolic effects of tumor necrosis factor administration in humans. *Arch Surg* 122: 1396-1400, 1987.

**Westaby D. Williams R.** Hipertensión portal. En: Berk J.E. Haubrich W.S. Kalser M.H. Roth J.L.A. Schaffner F. Bockus. Gastroenterología. Vol. V. 4ª edición. Editorial Salvat, Barcelona: 3339-3361, 1987.

**Westaby D.** Prognostic value of portal haemodynamics. *Lancet* 346:1046-1047, 1995.

**Willson P.D. Kunkler R. Blair S.D. Reynolds K.W.** Transección esofágica de urgencia en el tratamiento de la hemorragia varicosa incontrolada. *Br J Surg* 12: 214-217, 1994.

**Wolf M. Hansen N. Greten H.** Interleukin 1 beta, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 decrease nuclear thyroid hormone receptor capacity in a liver cell line. *Eur J Endocrinol* 131: 307-312, 1994.

**Wong L.L. McFall P. Wong L.M.F.** The coste of dying of end-stage liver disease. *Arch Intern Med* 157: 1429-1432, 1997.

**Yalow R.S. Bergson S.A.** Effect of X-Rays on trace-labeled I<sup>131</sup>-Insulin and its relevance to biologic studies with I<sup>131</sup>-labeled proteins. *Radiology* 66:106, 1956.

**Yalow R.S. Bergson S.A.** Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 184:1648, 1959.

**Yalow R.S. Bergson S.A.** Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39: 1157-1175, 1960.

**Yalow R.S. Bergson S.A.** En Odell W.D. Daughaday W.H. Principles of competitive protein binding assays. Ch 1. Ed. Lippincott, Philadelphia 73-77, 1971.

**Zavec J.H. Battarbee H.D. O'Donnell J.M.** Cardiac  $\beta$ -adrenoceptor-effector coupling in portal vein-stenosed rats. *Am J Physiol* 268: G410-G415, 1995.

**Zervos E.E. McCormick J. Goode S.E. Rosemurgy A.S.** Peritoneovenous shunts in patients with intractable ascites: palliation at what price?. *Am Surg* 63: 157-162, 1997.

**Zimmon D.S.** Pumping portal blood for therapy and knowledge. *J Hepatol* 25: 106-108, 1996.